

**Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik III
Großhadern
Der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. W. Hiddemann**

**Allogene Stammzelltransplantation bei der Behandlung des multiplen Myeloms –
Langzeitergebnisse**

**Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München**

**Vorgelegt von
Anne Weipert
aus
Schweinfurt**

**Jahr
2014**

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. Hans-Jochem Kolb

**Mitberichterstatter: Prof. Dr. Ralf Schmidmaier
Prof. Dr. Monika Führer**

**Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. Roland Reibke**

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 09.01.2014



Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	III
Abkürzungsverzeichnis	V
1 Multiples Myelom	10
1.1 Klinik	11
1.2 Diagnose	13
1.3 Stadieneinteilung	14
1.4 Therapie	16
1.4.1 Konventionelle Chemotherapie und neue Therapieansätze	16
1.4.2 Hochdosis-Chemotherapie und autologe Stammzelltransplantation	19
1.4.3 Allogene Stammzelltransplantation	21
2 Fragestellung und Zielsetzung	25
3 Methoden	27
3.1 Datenerhebung	27
3.2 Datenanalyse und statistische Auswertung	32
4 Ergebnisse	34
4.1 Patientencharakteristika (Tab.7)	34
4.2 Charakteristika zur allogenen Stammzelltransplantation	37
4.3 Analysen zum progressionsfreien- und Gesamtüberleben	45
4.3.1 Analyse der Risikofaktoren	45
4.3.2 Analyse des Transplantationssettings	53
4.4 Status nach allogener Stammzelltransplantation	60
4.5 Abschließende Patientenkontrolle	61
4.6 Todesursachen	61
4.7 Rezidiv und Rezidivtherapie	66

5	Diskussion.....	69
6	Zusammenfassung.....	76
	Tabellenverzeichnis	78
	Abbildungverzeichnis	80
	Literaturverzeichnis	83

Abkürzungsverzeichnis

Abb	Abbildung
aGvHD	acute Graft versus Host Disease
allo-HSCT	allogeneic hematopoietic stem cell transplantation
ASCT	autologous stem cell transplantation
ATG	Antithymozytenglobulin
Blood Cells Mol Dis	Blood Cells, Molecules and Diseases
BW	Körpergewicht
Bm	bone marrow
BR	best response
Bro	brother
bzw.	beziehungsweise
ca.	Circa
cGvHD	chronic Graft versus Host Disease
CMV	Cytomegalie Virus
CR	complete remission
CSA (CyA)	Cyclosporin A
Del	Deletion
Df	different

Dgn	diagnosis
DKK-1	Dickkopf-1
DLI	Donor-Lymphozyten-Infusion
Don	Donor
EBMT	The European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation
EFS	Event Free Survival
F	Female
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor
GvHD	Graft versus Host Disease
GvL-Effekt	Graft versus Leukemia-Effekt
GvM-Effekt	Graft versus Myeloma-Effekt
GvT-Effekt	Graft versus Tumor-Effekt
Gy	Gray
Hb	Hämoglobin
HLA	Humanes Leukozyten Antigen
HR	Hazard Ratio
HSCT	hematopoietic stem cell transplantation
Id	ident
IFM	Intérgroupe Francophone du Myélome

L	Liter
Ig	Immunglobulin
IMWG	International Myeloma Working Group
ISS	International Staging System
J Clin Oncol	Journal of Clinical Oncology
kg	Kilogramm
Lena	Lenalidomid
LFU	last follow up
M	male
MAC(-SCT)	myeloablative conditioning stem cell transplantation
Max	Maximum
Mel	Melphalan
mg	Milligramm
MGUS	Monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz
Min	Minimum
MNC	Mononukleäre Zellen
MM	Multiples Myelom
MMF	Mycophenolat-mofetil
NC	Nukleäre Zellen

MP	Melphalan / Prednisolon
MTX	Methotrexat
Neg	negative
N Engl J Med	New England Journal of Medicine
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
NRM	Non Relapse Mortality
OAF	Osteoklasten aktivierende Faktoren
OPG	Osteoprotegerin
OS	overall survival
Pat	Patient
PBSC(T)	peripheral blood stem cell transplantation
PCLI	Plasmazell-Labeling-Index
PFS	progression free survival
Pos	positive
PR	partial response
RANKL	receptor activator of nuclear factor-KB ligand
Rel	related
RIC(-SCT)	reduced intensitiy conditioning (stem cell transplantation)
sCR	stringent complete remission *sCR = sCR ohne Immunhistochemie/ Immunfluoreszenz
SD	stable disease
Sis	sister

SZT	Stammzelltransplantation
Tab	Tabelle
TBI	total body irradiation
Thal	Thalidomid
TRM	treatment related mortality
Tx	Transplantation
Unr	unrelated
VAD	Vincristin / Adriamycin / Dexamethason
VCAM1	vascular-cell adhesion molecule 1
Vel	Velcade
VGPR	very good partial response
VLA-4	integrin alpha 4
vs	Versus
z.B.	zum Beispiel

1 Multiples Myelom

Das Multiple Myelom (MM) ist eine Erkrankung des lymphatischen Systems, die durch eine Akkumulation klonaler, terminal differenzierter B-Lymphozyten (Plasmazellen) im Knochenmark gekennzeichnet ist. Da alle malignen Plasmazellen von einer gemeinsamen Vorläuferzelle abstammen, sind sie prinzipiell genetisch identisch und produzieren identische, sog. monoklonale Antikörper oder Paraproteine ohne Abwehrfunktion. In abnehmender Häufigkeit werden dabei IgG, IgA, Bence-Jones-Proteine (=Leichtketten), IgD und IgE sezerniert. Sehr wenige Myelome sind non- sekretorisch.

Das Spektrum der Plasmazellerkrankung reicht von der monoklonalen Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS) bis zum Multiplen Myelom mit unterschiedlichen Ausprägungen bis zur Plasmazellleukämie. Die Wahrscheinlichkeit, dass sich aus einem MGUS eine plasmazelluläre Erkrankung entwickelt, wird mit ca. 1% pro Jahr angegeben (*Kyle et al 2002*).

Unter den hämatologischen Krebserkrankungen ist das MM mit 10-15% die zweithäufigste B-Zell-Erkrankung. Die jährliche Inzidenz liegt bei etwa 4-6 Fällen pro 100.000 Einwohner. Circa 10% aller hämatologischen Krebserkrankungen und 1% aller Krebserkrankungen sind multiple Myelome (*Harousseau et al 2009*). Es ist eine Erkrankung des höheren Lebensalters, in Mitteleuropa liegt der Häufigkeitsgipfel zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr. Männer erkranken im Vergleich zu Frauen häufiger.

Charakteristisch für die Erkrankung sind chromosomale Aberrationen, eine geringe Proliferationsrate und enge Interaktionen der Myelomzelle mit dem Knochenmarkstroma. Gegenwärtig werden zwei unterschiedliche Theorien vertreten, durch die ein multiples Myelom entstehen kann:

Ein Modell basiert auf Translokationen von Chromosomenteilen; die Translokation stört die Regulation eines Onkogens. Beispiel für Onkogene ist die Gruppe der Typ-D-Cycline, welche dann vermindert oder vermehrt exprimiert werden. Typ-D-Cycline spielen eine wichtige Rolle im Zellzyklus. Sie steuern diesen über Komplexbildung mit Cyclin-abhängigen Kinasen.

Eine andere Theorie beschäftigt sich mit dem gehäuftem Auftreten von hyperdiploiden Aberrationsmustern bei multiplen Myelomen. Besonders dem Auftreten multipler Trisomien der Chromosomen 3,5,7,9,11,15,19 und 21 wird große Bedeutung in der Entstehung der

Erkrankung zugemessen. Folge ist ebenfalls eine Cyclin-D Überexpression (*Bergsagel et al 2005*).

Nach der Entstehung der Myelomzelle, interagiert sie mit dem Knochenmarkstroma. Diese Interaktion spielt eine besondere Rolle für die Unterstützung der malignen Plasmazellen. Die Myelomzelle (syn. Plasmozytomzelle) etabliert daraus ihren Wachstums- und Überlebensvorteil:

Knochenmarkstromazelle und Myelomzelle sind über Adhäsionsmoleküle, wie VCAM1 (vascular-cell adhesion molecule 1) und VLA-4 (integrin alpha 4) miteinander verknüpft (*Palumbo et al 2011*). Die Adhäsion schützt die MM-Zelle vor zytostatika-induzierter Apoptose, die so genannte zelladhäsionsvermittelte Chemoresistenz entsteht (*Damiano et al 1999*).

Die Adhäsion führt zur Bildung von Zytokinen und inflammatorischen Proteinen, von denen einige als Osteoklasten aktivierende Faktoren (OAF) bekannt sind. Diese sollen die Expression des sog. receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (RANKL) stimulieren, wodurch in Rückkopplung die Osteoklastogenese positiv verstärkt wird (*Roodman et al 2004*). Hinzu kommt, dass beim multiplen Myelom das die Osteoklastogenese inhibierende Osteoprotegerin (OPG) vermindert exprimiert wird (*Standal et al 2002*). *Tian et al 2003* führt Dickkopf 1 (DKK1) als Begründung dieses Phänomens heran. Es ist der Studie nach gekoppelt an die Funktion der Osteoblasten und wird nur von Myelomzellen gebildet. Das Gleichgewicht verschiebt sich so von Knochenbildung in Richtung –resorption, mit dem Resultat von Osteolysen.

Im Verlauf der Erkrankung treten regelmäßig weitere chromosomale Aberrationen auf, die dann oft eine schlechtere Prognose für den Patienten bedeuten.

1.1 Klinik

Der erkrankte Patient ist zu Beginn meist symptomlos. Bei jedem einzelnen schreitet die Erkrankung in unterschiedlicher Geschwindigkeit fort.

Lange bleiben die Symptome unspezifisch: so können Leistungsminderung, Schwäche, Müdigkeit, Inappetenz, Durstgefühl, Gewichtsabnahme, Nachtschweiß und leichtes Fieber frühe, unspezifische Zeichen sein.

Die Diagnose wird häufig im Rahmen von Vorsorgeuntersuchungen gestellt, wobei bei den meisten Patienten die Erhöhung der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit („Sturzsenkung“) der erste auffällige Befund ist. Eine pathologische Serumelektrophorese-

Kurve mit auffälligem M-Peak als Ausdruck der monoklonalen Immunglobuline gibt dann häufig Anlass zu weiterführenden Untersuchungen.

Die Diagnose eines multiplen Myeloms wird häufig zum ersten Mal beim Auftreten von Beschwerden infolge von Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz, Anämie und Knochenläsionen gestellt. Zur Anwendung kommen dabei die nachfolgenden CRAB-Kriterien.

Tab. (Tabelle) 1: CRAB Kriterien (Kyle et al 2009)

C	„Hypercalcemia“ = Hyperkalzämie	Serum-Kalzium $\geq 2,65\text{mmol/l}$ ($11,5\text{mg/dl}$)
R	„Renal Failure“ = Niereninsuffizienz	Serum-Kreatinin $>1,73\text{mmol/l}$ ($>2\text{mg/dl}$)
A	„Anemia“ = Anämie	normochrom, normozytär, Hb (Hämoglobin) $>2\text{g/dl}$ unter Untergrenze oder Hb-Wert $<10\text{g/dl}$
B	„Bone Lesions“ = Knochenläsionen	lytische Läsionen, schwere Osteopenie oder pathologische Frakturen

Durch den gesteigerten Knochenabbau kann bei vielen Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose ein erhöhter Serumkalziumspiegel nachgewiesen werden. Klinisch kann der Patient durch Konzentrations- und Gedächtnisstörungen, Erbrechen und Polyurie auffallen.

Sekundäre Nierenerkrankungen spielen im Krankheitsverlauf eine große Rolle. Ursache ist meist die Ablagerung von Bence-Jones-Proteinkomplexen in den Tubuli oder eine Hyperkalzämie. Weitere Faktoren, die eine Nierenfunktion verschlechtern, sind zum Beispiel Infektionen, die durch den Immunglobulindefekt begünstigt werden und eine Hyperurikämie, die z.T. therapieinduziert durch Tumorlyse auftreten kann sowie selten das Hyperviskositäts-syndrom.

Als Zeichen der Markverdrängung durch die Myelomzellen tritt bei fast allen Patienten im Laufe der Erkrankung eine Anämie auf. Sie ist typischerweise normochrom und normozytär. Auch andere Ursachen für die Anämie sind möglich, wie Blutungen durch Thrombozytopenie oder Paraprotein-induzierte Beeinträchtigung der Thrombozytenaggregationsfähigkeit. In diesen Fällen entsteht die Anämie durch induzierte Blutungen u.a. der Schleimhäute (insbesondere des Gastrointestinal-Traktes) durch gestörte Thrombozytenfunktion. Zusätzlich scheinen nach Nowrousian et al 2008 die Tumorzellen über eine Aktivierung von Monozyten

und Makrophagen eine Stimulation von Zytokinen wie z.B. TNF- α zu bewirken, die zu verringerter Erythropoetinbildung sowie gestörter Eisenutilisation führen.

Häufigstes Symptom sind Knochenschmerzen. Die durch Osteolysen hervorgerufene Schmerzsymptomatik kann sich durch Kompressionsfrakturen und andere pathologische Frakturen plötzlich verschlechtern.

1.2 Diagnose

Zur Sicherung der Diagnose eines multiplen Myeloms wurden verschiedene Kriterien vorgeschlagen. Nach der *International Myeloma Working Group* gilt seit 2003 die Diagnose als gesichert, wenn alle drei der im Folgenden aufgelisteten Kriterien (*IMWG Kriterien*) vorliegen. Im Knochenmark müssen $\geq 10\%$ Plasmazellen vorliegen; im Serum und/oder Urin muss monoklonales Protein nachgewiesen werden (Ausnahme sind Patienten mit nicht-sekretorischem Multiplen Myelom) und eines der CRAB Kriterien (*siehe Tab. 1*) muss als Zeichen der Endorganschädigung zusätzlich erfüllt sein: Hyperkalzämie und/oder Niereninsuffizienz und/oder Anämie und/oder Knochenläsionen (*Rajkumar et al 2006*).

In nachfolgender Tabelle sind die wichtigen Plasmazellerkrankungen aufgelistet.

Tab. 2: Diagnosekriterien für Plasmazellerkrankungen (*nach Rajkumar et al 2006*)

MGUS	<p>Alle drei Kriterien müssen erfüllt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Monoklonales Protein im Serum $< 3\text{g}/100\text{ml}$ - Klonale Plasmazellen im Knochenmark $< 10\%$ - Kein CRAB Kriterium erfüllt
Smoldering Myelom	<p>Beide Kriterien müssen erfüllt sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Monoklonales Protein im Serum (IgG oder IgA) $\geq 3\text{g}/100\text{ml}$ und/oder klonale Plasmazellen im Knochenmark $\geq 10\%$ - Kein CRAB Kriterium erfüllt
Solitäres Plasmozytom	<p>Alle vier Kriterien müssen erfüllt sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Solitäre Läsion des Knochens oder Weichteilgewebes mit Nachweis von klonalen Plasmazellen mittels Biopsie - Sonst normales Knochenmark ohne Nachweis von klonalen Plasmazellen - Radiologisch keine weiteren Osteolysen nachweisbar

	- Kein CRAB Kriterium erfüllt
Multiples Myelom	<p>Alle drei Kriterien müssen erfüllt sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Monoklonale Plasmazellen im Knochenmark $\geq 10\%$ - Monoklonales Protein im Serum und/oder Urin (Ausnahme: nicht-sekretorisches multiples Myelom) - Erfüllung eines der CRAB-Kriterien (s. Tab. 1) als Zeichen der Endorganschädigung: Hyperkalzämie und/oder Niereninsuffizienz und/oder Anämie und/oder Knochenläsionen
Plasmazell-Leukämie (nach Kyle et al 1974)	<ul style="list-style-type: none"> - $> 20\%$ Plasmazellen im Differentialblutbild oder $> 2 \times 10^9$ Plasmazellen/l

1.3 Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung nach Durie und Salmon (*siehe Tab. 3*) unterscheidet drei Stadien und bringt die Tumorzellmasse mit den Befunden des Patienten zusammen. Abhängig vom Grad der Anämie, der Hyperkalzämie, den Osteolysen und der Konzentration der monoklonalen Immunglobuline im Serum und Urin werden die Patienten in drei Stadien eingeteilt.

Tab. 3: Stadieneinteilung nach Durie und Salmon (*Herold et al 2009*)

Stadium I Tumorzellmasse: $< 0,6 \times 10^{12} / \text{m}^2$	Erfüllung aller Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> - Hb-Wert $> 10 \text{ g/dl}$ - Serum-Calcium-Wert normal - normales Skelett oder nur eine Osteolyse - monoklonale Immunglobuline (IgG $< 5 \text{ g/dl}$; IgA $< 3 \text{ g/dl}$) - Leichte Ketten im Urin: $< 4 \text{ g/24 h}$
Stadium II	Weder zu Stadium I noch zu Stadium III passend
Stadium III Tumorzellmasse: $> 1,2 \times 10^{12} / \text{m}^2$	Mindestens ein Kriterium muss erfüllt sein: <ul style="list-style-type: none"> - Hb-Wert $< 8,5 \text{ g/dl}$ - Serum-Calcium-Wert erhöht - mehrere Osteolysen - monoklonale Immunglobuline (IgG $> 7 \text{ g/dl}$; IgA

	>5g/dl) - Leichtketten im Urin: >12g/24 h
--	--

Nach der Nierenfunktion werden die Stadien zusätzlich unterteilt in A) Serum- Kreatinin <2mg/dl und B) Serum-Kreatinin >2mg/dl.

Ein großer Kritikpunkt an der Stadieneinteilung nach Durie und Salmon ist die Beurteilbarkeit des Ausmaßes der Osteolysen, denn dieses ist stark von der verwendeten Technik und damit vom Beobachter abhängig (*Kyle et al 2009*).

Verbreitet ist deshalb auch die Stadieneinteilung nach dem International Staging System (ISS). Die Stadien richten sich nach β_2 -Mikroglobulin und Serum-Albumin Grad und lassen ebenfalls eine Aussage über die Prognose des Patienten zu.

Tab. 4: Stadieneinteilung nach Internationalem Staging System (*Herold et al 2009*)

Stadium I	Serum β_2 -Mikroglobulin <3,5mg/l Serum-Albumin $\geq 3,5$ g/dl
Stadium II	Weder Stadium I noch II
Stadium III	Serum β_2 -Mikroglobulin $\geq 5,5$ mg/l jedes Albumin im Serum

Leider erlaubt die ISS-Stadieneinteilung keine Aussage über die Tumorzellmasse, und sie ist nicht anwendbar, solange die Diagnose multiples Myelom nicht gestellt wurde. Auch für das Abwägen verschiedener Therapiemöglichkeiten erlaubt sie keine Risikostratifizierung (*Kyle et al 2009*), da die Laborwerte keine Aussage über den Gesundheitszustand des Patienten zulassen. Es bleibt fraglich, in welcher Weise die neue Stadieneinteilung die Therapieplanung beeinflussen kann. Deshalb ist immer noch die Stadieneinteilung nach Durie und Salmon gebräuchlich.

Mit Hilfe des Plasmazell-Labeling-Index (PCLI) wird die Proliferationsrate monoklonaler Plasmazellen ermittelt. Als Referenzwert wurde ein PCLI <0,8% festgelegt (*Greipp et al 1993*). Ein PCLI im Normbereich schließt ein behandlungsbedürftiges multiples Myelom nicht aus, ein deutlich erhöhter PCLI gibt bei Diagnose Hinweis auf Therapiebedarf und ist mit einer schlechteren Überlebenszeit assoziiert (*Greipp et al 1993*). Allerdings fand letztgenannter Punkt keine Bestätigung in multivariater Analyse, sodass *Greipp et al 1993* die Kombination aus PCLI und Serum β_2 -Mikroglobulin zur Risikostratifizierung empfahl.

1.4 Therapie

Die Diagnose „multiples Myelom“ bedeutet nicht automatisch Therapiebedürftigkeit. Behandlungsbedürftig sind erst Patienten mit symptomatischem Myelom. Smoldering Myelome, oder Patienten im Stadium I nach Salmon und Durie bedürfen im Regelfall keiner Therapie.

Eine Behandlungsindikation tritt bei Nachweis myelombedingter Organschädigungen, den CRAB-Kriterien ein. Andere Indikationen können unter anderem auch eine Amyloidose, eine Polyneuropathie oder ein symptomatisch gewordenes Hyperviskositätssyndrom sein.

Grundsätzlich ist neben der systemischen Therapie auch immer eine lokale Therapie zu erwägen, so zum Beispiel bei frakturgefährdeten Osteolysen Strahlentherapie oder Operation zur Prophylaxe von pathologischen Frakturen.

Nur selten reicht die alleinige Strahlentherapie (oder Operation) aus. Allenfalls beim Vorliegen eines solitären Plasmozytoms als potentiell kurative Therapie bzw. in einer palliativen Situation als Intervention am „Ort der Not“, wenn eine zusätzliche systemische Therapie nicht mehr indiziert erscheint.

In aller Regel ist grundsätzlich eine systemische Therapie sinnvoll. Supportiv ist die Gabe von Bisphosphonaten zur Hemmung der Osteoklastenfunktion indiziert. Auch ist die Therapie bzw. Prävention der Begleitscheinungen wie Hyperkalzämie, Hyperurikämie, Niereninsuffizienz, Infektionen (durch Medikamente und Impfungen, seltener durch Antiköpersubstitution) genauso wie Schmerztherapie und Thromboseprophylaxe wichtige Bausteine des Behandlungskonzeptes.

Die Erkrankung erfordert ein interdisziplinäres Management und erfordert nicht nur die Zusammenarbeit von Ärzten verschiedenster Disziplinen, auch physikalische Therapeuten und Psychoonkologen sind Teil des Therapieteams.

1.4.1 Konventionelle Chemotherapie und neue Therapieansätze

Sobald ein multiples Myelom behandlungsbedürftig geworden ist, muss die Therapiestrategie - konventionelle Chemotherapie vs. Stammzelltransplantation festgelegt werden. Wobei die allogene Stammzelltransplantation den Vorteil der möglichen Heilung aber den Nachteil einer höheren therapieassoziierten Mortalität hat (siehe 1.4.3). Goldstandard ist die autologe Stammzelltransplantation. Neue Substanzen bieten eine Alternative bei Kontraindikationen gegen eine der o.g. Behandlungen bzw. im Rezidiv/ Progress.

Kontraindikationen für eine allogene Transplantation können sein hohes Alter (meist >70 Jahre), schlechter Allgemeinzustand, Organschäden sowie schwerwiegende Infektionen. Als konventionelle Therapie hat sich die Kombination aus der alkylierenden Substanz Melphalan in Kombination mit Prednison nach dem Melphalan/Prednison- (MP/ Alexanian-Schema) jahrzehntelang bewährt. Nur die wenigsten Patienten erreichen darunter allerdings eine komplette Remission (weniger als 5% der Patienten) und letztendlich erleiden fast alle Patienten ein Rezidiv (*Harousseau et al 2009*). Ein potentiell Problem stellt die Hämatotoxizität insbesondere in Anbetracht einer späteren Stammzellsammlung bzw. autologen Stammzelltransplantation dar. Bei jüngeren Patienten bzw. bei geplanter autologer Stammzelltransplantation wird daher auf Melphalan zunächst verzichtet und mit VID (Vincristin, Idarubicin, Dexamethason) oder VAD (Vincristin, Adriamycin, Dexamethason) behandelt. Die mediane Überlebenszeit der Patienten, die mit Melphalan und Prednison behandelt werden, liegt bei circa 3 Jahren. Andere konventionelle Chemotherapie-Schemata können das Überleben nicht signifikant verbessern (*Barlogie et al 2004* und *Bataille et al 1997*).

In den letzten Jahren wurden die therapeutischen Möglichkeiten für Myelompatienten deutlich erweitert. Die neuen Substanzen Bortezomib, Thalidomid bzw. Lenalidomid gewinnen stetig an Bedeutung und versprechen auch für Patienten, für die eine Stammzelltransplantation nicht möglich ist, eine deutliche Prognoseverbesserung. Auch finden sie teilweise Anwendung als Erhaltungstherapie sowie zur Behandlung des rezidierten bzw. refraktären multiplen Myeloms.

Thalidomid findet Anwendung in der Primär- und Sekundärtherapie von Patienten (*Barlogie et al 2001*), die für eine Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen oder ≥ 65 Jahre alt sind. In verschiedenen Studien konnte für Thalidomid auch als Erhaltungs- nach Hochdosistherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation (SZT) erfreulicherweise eine Verlängerung des ereignisfreien Überlebens (event free survival = EFS) und Gesamtüberlebens (overall survival = OS) belegt werden (*Attal et al 2006*). Bei Patienten mit rezidiertem oder refraktärem multiplen Myelom beschreiben *Glasmacher et al 2006* durch eine Monotherapie mit Thalidomid eine Ansprechrate von knapp 30%. Die Kombination von Thalidomid mit anderen Substanzen ist ebenfalls von großem wissenschaftlichem Interesse: durch die Kombination mit Dexamethason kann die Wirksamkeit erhöht werden (*Palumbo et al 2004 (I)*). In der Kombination mit Chemotherapie und Dexamethason kann die Ansprechrate für Patienten sogar auf über 70% gesteigert werden (*Moehler et al 2001*). Da die Nebenwirkungen mit Neuropathie, Müdigkeit, Thrombembolien

und Obstipation allerdings dosislimitierend sind, sind noch weitere Studien erforderlich, um die optimale Dosis zu bestimmen.

Verglichen werden diese Chemotherapie-Schemata meist mit den klassischen Schemata, besonders dem Vincristin-Adriamycin-Dexamethason-Schema (VAD) (*Barlogie et al 1984*).

Der Proteasom Inhibitor Bortezomib ist in Kombination mit Melphalan/Prednison ebenfalls für die Primärtherapie von Patienten zugelassen, die für eine Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen. Er wird seit mehreren Jahren zur Behandlung des rezidierten oder refraktären Myeloms angewendet. Im Vergleich zur Dexamethason- Monotherapie erzielt die Behandlung mit Bortezomib im Rezidiv eine höhere Remissionsrate, längeres progressionsfreies- und Gesamtüberleben (*Richardson et al 2005*). Die Wirksamkeit kann durch die Kombination mit Glukokortikoiden oder Zytostatika noch weiter erhöht werden (*Jagannath et al 2006; Palumbo et al 2008*). Für die Anwendung von Bortezomib (als auch für Lenalidomid („Nachfolger“ von Thalidomid) und Thalidomid) als Erhaltungstherapie laufen verschiedene Studien.

Bei Patienten mit rezidiertem oder refraktärem Myelom spielen alle drei Substanzen eine Rolle in der Verlängerung des EFS und OS. Auch für Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason konnte eine Verzögerung der Krankheitsprogression und Verlängerung des Gesamtüberlebens nachgewiesen werden (*Weber et al 2007*). In der Primärtherapie ist es bislang noch nicht zugelassen. Allerdings ist Lenalidomid in die Kontroverse geraten: die Auswertung der IFM 2005-02 Studie (*Attal et al 2011*) zeigte eine Häufung von Zweitmalignomen im Lenalidomid-Arm. Ob dieser Verdacht sich erhärten lässt, wird die Auswertung weiterer Studien zeigen müssen.

Gegenüber den neuen Substanzen herrscht eine hohe Erwartungshaltung, zur Zeit befinden sich mehrere Studien vor der Auswertung. Wichtige Punkte sind dabei u.a., welche Kombinationen mit Glukokortikoiden oder Zytostatika die größten Erfolge erzielen, und die optimale Dauer der Therapie.

Die bisherigen Daten unterstützen den Einsatz dieser neuen Substanzen bei Patienten, die auf Grund des Alters und/oder bestehender Erkrankungen einer Hochdosistherapie mittels z.B. autologer Stammzelltransplantation nicht zugeführt werden können. Auch vermögen die neuen Substanzen die autologe Stammzelltransplantation zu ergänzen und eventuell sie sogar zu ersetzen. Die bisherigen Daten sowohl zu den neuen Substanzen als auch für die ASCT unterstreichen jedoch den nicht-kurativen Erfolg dieser Regime. Heilung ist demnach nur nach allogener HSCT eine realistische Option.

1.4.2 Hochdosis-Chemotherapie und autologe Stammzelltransplantation

Erfüllt der Patient die Voraussetzungen, vor allem im Bezug auf einen guten Allgemeinzustand und das Alter (möglichst < 70 Jahre), ist er geeignet für eine Hochdosis-Chemotherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation. Die Transplantation von autologen Stammzellen verkürzt die Phase der Knochenmarkaplasie nach Hochdosis-Melphalan-Therapie und dient somit als hämatologisches Rescue nach myeloablativer Therapie. Durch die Kombination von Hochdosis-Chemotherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation konnte so die therapiebedingte Mortalität auf unter 5% gesenkt werden - im Vergleich zu 25% bei den ersten Versuchen mit Hochdosis-Chemotherapie alleine.

Auf die Mobilisierbarkeit der Stammzellen wirken sich verschiedene Faktoren problematisch aus: die Erkrankung und das Alter des Patienten, steigende Anzahl von Chemo- und Strahlentherapien (*Dreger et al 1995*) sowie wahrscheinlich auch ein ausgeprägter Knochenmarkbefall (*Bensing et al 1995*). Für schwach mobilisierende Patienten ergibt sich nun durch die Zugabe von Plerixafor, einem CXCR4-Inhibitor eine neue Perspektive. Plerixafor aus der Gruppe der Bipyridine hemmt die SDF-1 Alpha/CXCR4 Bindung, die z.B. die CD34+ Stammzellen in der Knochenmarknische hält. Die Hemmung dieser Chemokinwirkung resultiert in der Freisetzung von CD34+ Stammzellen in das periphere Blut wodurch ihre Sammlung mittels Apherese ermöglicht wird (*Giralt et al 2009*).

DiPersio JF et al zeigten 2009 in ihrer Phase III-Studie, dass durch die Zugabe von Plerixafor zum Granulozyten-Kolonie stimulierendem Faktor (G-CSF) mehr Patienten in weniger Apherese-Terminen ausreichende Mengen an Stammzellen mobilisierten im Vergleich zu Patienten, die alleine mit G-CSF behandelt worden waren. Eine frühzeitige Apherese ist grundsätzlich anzustreben um eine Kontamination des Transplantats durch das Risiko der Tumorzellausschüttung zu vermeiden. Ein weiterer Vorteil von Plerixafor könnte in der Gewinnung von erkrankungsfreien/-armen Stammzellpräparaten liegen, hierzu laufen Studien. Die Intergroupe Francophone du Myélome (IFM) belegte in einer randomisierten Studie als erste die Vorteile der Hochdosistherapie im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie. Die Studie zeigt überzeugend die Überlegenheit der Hochdosistherapie mit signifikanter Verbesserung von Remissionsrate (81% vs. 57%), EFS (28% vs. 10% nach fünf Jahren) und OS (52% vs. 12% nach fünf Jahren) (*Attal et al 1996*). Einige Jahre später wurden diese Ergebnisse vom britischen Medical Research Council bestätigt (*Child et al 2003*). Beide Studien zeigten im Hochdosistherapiearm eine jeweils höhere Rate an kompletten

Remissionen (CR= complete response) oder sehr guten partiellen Remissionen (VGPR= very good partial response). Dieser bessere Remissionsstatus korrelierte signifikant mit einem verbesserten mittleren EFS und OS. Allerdings konnten insgesamt nur wenige Studien eine Verbesserung des OS durch Transplantation belegen (*Attal et al 1996; Child et al 2003; Palumbo et al 2004 (II)*). Andere randomisierte Studien, bei denen die Chemotherapie über einen längeren Zeitraum (> 1 Jahr) oder bis zum Erreichen eines Plateaus gegeben wurde, konnten im Hochdosistherapiearm nur noch teilweise einen positiven Effekt auf die CR-Rate und das ereignisfreie Überleben bestätigen. (*Bladé et al 2005; Feraud et al 2005; Barlogie et al 2006 (I)*).

Ein übliches Regime der Hochdosischemotherapie besteht aus Melphalan in einer Dosierung von 100 mg/m² an zwei aufeinander folgenden Tagen. Bei über 60-jährigen in der Regel nur aus 2x70 mg/m².

Anfang der neunziger Jahre wurde die zweifache Hochdosistherapie eingeführt. Prospektiv randomisierte Studien konnten eine Steigerung der CR-Rate durch die zweite Hochdosistherapie zeigen. In der französischen *IFM-94 Studie* zeigte sich für die Patienten mit Tandemtherapie außerdem ein besseres EFS und OS (*Attal et al 2003*). Für Patienten, welche auf die erste Transplantation nicht mit mindestens einer VGPR ansprachen, konnte durch die zweite Transplantation eine Prognoseverbesserung erzielt werden.

Diese Beobachtung bleibt allerdings umstritten. Andere Studien wie die *Bologna 96* oder die *Hovon 24 Studie* bestätigten lediglich die erhöhte CR-Rate und das bessere EFS, beim OS sahen sie keinen Unterschied zur Gruppe der einmalig transplantierten (*Cavo et al 2007; Sonneveld et al 2007*). In einer Studie von *Barlogie et al 2006 (II)* mit einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 12 Jahren doppelt Transplantierte leben noch 62 der ursprünglich 231 Patienten (17% nach 15 Jahren) und gerade 31 blieben ereignisfrei (7% nach 15 Jahren). Dies waren vor allem Patienten mit günstigen Prognosefaktoren, wie das Fehlen von zytogenetischen Veränderungen im Sinne einer Deletion 13 oder Hyperdiploidie.

Ein Review mit Metaanalyse von *Kumar et al 2009*, wobei 1803 Patienten inkludiert wurden, fand nach Tandem-ASCT kein besseres OS und EFS. Die Ansprechrate nach Tandem-ASCT war gegenüber der Single-ASCT verbessert, allerdings bei erhöhter TRM.

Zwar konnte gezeigt werden, dass ein kleiner Teil der doppelt Transplantierten langjährig in Remission bleibt und das mediane Überleben durch autologe Transplantation im Vergleich zu konventioneller Chemotherapie verlängert werden kann, doch bleiben die Ergebnisse hinter den Erwartungen zurück. Überlebenszeitkurven nach autologer Transplantation zeigen kein eindeutiges Plateau. Auch die doppelte autologe Stammzelltransplantation verspricht nur in

Einzelfällen Aussicht auf Heilung: die Rate der erreichten molekularen Remissionen nach autologer Transplantation ist gering: 7% vs. 50% nach allo-HSCT (*Corradini et al 1999*).

Die Ergebnisse lassen die Therapieoption der allogenen Stammzelltransplantation beim multiplen Myelom in neuem Licht erscheinen.

1.4.3 Allogene Stammzelltransplantation

Die allogene Stammzelltransplantation gilt allgemein als einzig potenziell kurative Therapieoption beim multiplen Myelom. Sie beruht auf drei Bausteinen. Erster Baustein ist die Konditionierung des Patienten vor der Transplantation. Sie besteht aus einer hochdosierten Ganzkörperbestrahlung und/oder einer intensiven Chemotherapie. Man unterscheidet unscharf zwischen myeloablativer, also die Blutbildung völlig ausschaltender und dosisreduzierter Konditionierung (reduced intensity conditioning = RIC). Sinn der vorgeschalteten Chemo- bzw. Chemo-Radio-Therapie vor allogener Stammzelltransplantation ist das Debulking, also die Verkleinerung der Tumormasse, die Immunsuppression beim Empfänger, um das Engraftment zu gewährleisten und die „Myeloablation“ der Stammzellen, um den Spender-Stammzellen „Platz“ zu verschaffen.

Zweiter Baustein der allogenen Stammzelltransplantation ist das tumorfreie Transplantat. Dritter Baustein ist die Reaktion von T-bzw. Natural Killer Cells- (NK) Zellen des Spenders gegen Myelomzellen des Empfängers, diese Beobachtung wird als Graft-versus-Myeloma-Effekt (= GvM-Effekt oder allgemein Graft-versus-Tumor = GvT-Effekt) bezeichnet. Dieser Effekt wird durch eine (dauerhafte) Immunreaktion gegen das MM erreicht, welche eine Eradikation bzw. Langzeitkontrolle der Myelomzellen erreicht.

Der GvT-Effekt konnte am eindrucklichsten bei der chronisch myeloischen Leukämie gezeigt werden (ursprünglich deswegen: „Graft-versus-Leukaemia oder GvL-Effekt“). Bei Patienten, die nach allogener Stammzelltransplantation rezidierten, konnten durch Spenderlymphozytengabe (DLI) lang anhaltende molekulare Remissionen erzielt werden (Kolb et al 1990). Der Nachweis des GvT-Effektes nach Donor-Lymphozyten-Infusion (DLI) hat auch beim Myelom dazu geführt, dass Donor-Lymphozyten nach allogener SZT im Rezidiv oder bei persistierender Erkrankung infundiert werden. Das Ansprechen auf DLI variiert zwischen 30 und 50%, z. T. in Form von kompletten und langanhaltenden Remissionen (Lokhorst et al 2004; Salama et al 2000). Mit dem Ansprechen auf DLI kann eine GvHD (*Lokhorst et al 2004*) auftreten, es kann aber auch zur Bildung von Antikörpern gegen Myelom-assoziierte Antigene (*Bellucci et al 2004*) kommen. Bei Auftreten einer chronischen Graft-versus-Host

Disease (chronic Graft-versus-Host Disease = cGvHD) nach dosisreduzierter Konditionierung vor allogener Stammzelltransplantation wurde im Gegensatz zur akuten GvHD (acute Graft-versus-Host Disease = aGvHD) ein verlängertes EFS (51% vs 0% nach 24 Monaten) sowie OS (72% vs. 42% nach 24 Monaten) beschrieben (*Perez-Simon JA et al 2003*). Dieselbe Studie beschreibt ebenso eine erhöhte Inzidenz der therapie-assoziierten Mortalität mit 37% für Patienten bei Entwicklung einer aGvHD vs. 13% für Patienten bei deren Abwesenheit.

Durch Konditionierung und anschließende allogene Stammzelltransplantation kann beim multiplen Myelom eine hohe CR-Rate induziert werden, einige der Patienten bleiben in Langzeit-Remission (*Bensinger et al 1996*). Im Vergleich zur autologen Stammzelltransplantation wurden unter den kompletten Remissionen mehr molekulare Remissionen nachgewiesen, was mit einem verringerten Rezidivrisiko einhergeht (*Corradini et al 2003*). Leider barg gerade die allogene Transplantation nach myeloablativer Konditionierung (myeloablative conditioning stem cell transplantation = MAC-SCT) früher ein hohes Risiko für den Patienten. Gründe waren schwerwiegende Infektionen und vor allem die Graft-versus-Host-Disease (GvHD), die eine hohe therapieassoziierte Mortalität (treatment related mortality = TRM) bedeutete, teilweise lag diese über 40 und 50% (*Bensinger et al 1996; Björkstrand et al 1996*). Zu bedenken ist hier der Einsatz der allogenen SZT als „ultima ratio“, also bei sonst austherapierten Patienten. Kleinere Studien beschrieben eine wesentlich geringere TRM nach myeloablativer Konditionierung (*Cavo et al 1998; Russell et al 1997*). Gründe für das bessere Abschneiden scheinen unter anderem eine frühe Transplantation möglichst binnen des ersten Jahres nach Diagnosestellung, die Transplantation chemosensitiver Patienten in weniger fortgeschrittenen Stadien mit geringer Anzahl an Vortherapien zu sein (*Bensinger et al 1996*). Eine Studie nach *Russell et al 1997* zeigte bei jungen Patienten nach Erfüllung des Protokolls große Erfolge: die Patienten hatten eine hohe Remissionsrate und niedrige therapieassoziierte Mortalität.

Myelompatienten sind meist in einem fortgeschrittenen Lebensalter. Aus diesem Grund hat es heute an den meisten Transplantationszentren einen Paradigmenwechsel hin zur allogenen Transplantation mit dosisreduzierter Konditionierung (reduced intensity conditioning stem cell transplantation = RIC-SCT) gegeben. Ziel war eine niedrigere TRM unter Nutzung des GvT-Effekts. Größtes Problem nach dosisreduzierter Konditionierung ist die hohe Rezidivrate, die nach einer Studie der EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation) den Vorteil der erniedrigten TRM wieder ausgleicht, sodass am Ende im Vergleich zwischen RIC-SCT und MAC-SCT kein signifikanter Unterschied im Bezug auf das OS herrscht (*Crawley et al 2007*).

Eine vergleichende Studie zwischen MAC-SCT und RIC-SCT wurde nicht durchgeführt.

Verschiedene Studien konnten eine Senkung der TRM nach dosisreduzierter Konditionierung beweisen (*Kröger et al 2002; Crawley et al 2007*). Anfangs wurden nach RIC-SCT hohe CR-Raten, sogar bei bislang chemorefraktären Erkrankungen berichtet (*Badros et al 2002*). Eine spätere Analyse der EBMT relativierte diese Beobachtung und zeigte, dass auch nach allogener SZT Patienten mit chemoresistenter Erkrankung ein schlechteres Gesamtüberleben haben (*Crawley et al 2005*).

Kritisch zu betrachten ist dabei allerdings die multizentrische Erhebung der EBMT der RIC- und MAC-Regime. Dabei bestand keine einheitliche Definition der Einschlusskriterien bzw. Definition von RIC/MAC.

Die Kombination aus autologer Stammzelltransplantation gefolgt von allogener RIC-SCT kombiniert Reduktion der Tumorlast mit GvT-Effekt. Auf diese Weise können nach *Kröger et al 2002* CR-Raten von 73% erzielt werden, bei einer TRM auf 11% an Tag 100. Auch in einer anderen Studie (*Rotta et al 2009*) mit größerem Patientenkollektiv wurde die niedrige nicht rezidivbedingte Mortalität bestätigt. Die CR-Rate lag bei 57%, fünf-Jahres-OS und progressionsfreies Überleben (Progression free Survival = PFS) betragen 64% bzw. 36%. OS und PFS sind höher, wenn die Patienten binnen der ersten zehn Monate nach initialer Therapie autolog-allogen-stammzelltransplantiert wurden. Größtes Problem ist das Auftreten von Graft-versus-Host-Erkrankungen, 74% der Patienten entwickelten eine extensive cGvHD. In anderen Studien war diese Rate geringer. Nach *Crawley et al 2005* korrelierte das Auftreten von limited oder extensive GvHD mit einem verbesserten PFS und OS.

Prospektive randomisierte Studien befassen sich mit dem Vergleich von Tandem autologer Stammzelltransplantation (SZT) versus autologe SZT gefolgt von allogener RIC-SCT von einem Spender mit identischem HLA-Typ. Drei davon konnten den Vorteil der allo-RIC-SCT nicht klar beweisen, allerdings stellt nur eine der drei Studien eine Überlegenheit der Tandem-ASCT dar.

Die französische IFM Studie (*Garban et al 2006*) berichtete keinen signifikanten Vorteil für OS, CR und EFS nach auto-allo-Protokoll im Vergleich zum sehr guten Ergebnis der ASCT-Referenzgruppe. Nach medianem Follow-up von 56 Monaten zeigte sich weiterhin kein signifikanter Unterschied im EFS zwischen beiden Gruppen, allerdings ein Trend hin zu besserem Gesamtüberleben nach Tandem-ASCT (median OS: 57 vs 41 Monate, $p=0,08$; *Moreau et al 2008*). Kritikpunkt dieser Studie ist die Inklusion von Hochdosis-ATG, welches sich negativ auf den erwünschten GvT-Effekt ausgewirkt haben mag (*Lokhorst et al 2006*).

Auch die *Pethema Studie* (Rosinol et al 2008) zeigte keinen signifikanten Unterschied bei EFS und OS zwischen beiden Gruppen, jedoch für die Patienten in CR nach RIC-SCT ein vielversprechendes Plateau nach drei Jahren Follow up, wenn auch bei sehr kleinen Patientenfallzahlen die beide Transplantationen vollendeten. Die Ergebnisse von Lokhorst et al 2008 zeigen ähnliche Ergebnisse.

Kritisch zu beachten sind dabei die kurzen Nachbeobachtungszeiträume dieser Studien sowie die uneinheitlichen angewandten RIC-Regime, die zum Teil sehr niedrig dosiert waren.

Allen drei Studien steht die italienische Studie von Bruno et al 2007 entgegen: demnach haben Patienten nach auto-allo-SZT einen signifikanten Vorteil im Bezug auf CR, EFS und OS. Auch Björkstrand et al 2011 zeigt nach vollendetem auto-allo-Protokoll einen signifikanten Vorteil bei CR-Raten sowie nach 60 Monaten im PFS.

Die allogene Stammzelltransplantation nach dosisreduzierter Konditionierung zeigt eine akzeptable TRM im Vergleich zur MAC-SCT bei erhöhter Rezidivrate. Die Ergebnisse der prospektiv randomisierten Studien (siehe oben) konnten den Vorteil der allo-HSCT beim multiplen Myelom nicht klar beweisen, vielleicht auf Grund der angewandten, stark reduzierten Konditionierungsschemata oder der kurzen Nachbeobachtungszeit. Dennoch bietet die allogene Stammzelltransplantation die Hoffnung auf Heilung, wenn auch bei gleichzeitig erhöhter Mortalität.

Faktoren, die die Non Relapse Mortality (NRM) nach allo-HSCT zu beeinflussen scheinen, sind u.a. das Alter des Patienten bei der Transplantation und die Zahl der vorangegangenen autologen Stammzelltransplantationen. Corradini et al 2005 zeigte in einer multizentrischen Studie zur allo-RIC eine höhere NRM für Patienten im Alter über 55 Jahre. Das Alter als Risikofaktor war bei Patienten mit verschiedenen fortgeschrittenen malignen hämatologischen Erkrankungen (15% mit multiplen Myelom) statistisch allerdings nicht signifikant. Patienten mit multiplen Myelom sind in der Regel älter, haben Nebenerkrankungen und zahlreiche Vortherapien durchgemacht. Sie werden aber durchaus der allogenen Stammzelltransplantation zugeführt, obwohl Corradini et al 2005 gerade im höheren Alter eine erhöhte NRM bei vorangegangener gescheiterter ASCT als univariaten Risikofaktor zeigen konnte (5-Jahres NRM: 37% vs 11% ohne vorangegangene gescheiterte ASCT; $p=0.01$). Es stellt sich die Frage, ob nicht junge Patienten mehr Erfolg aus allo-HSCT haben.

2 Fragestellung und Zielsetzung

Der Stellenwert der allogenen HSCT in der Behandlung des MM ist Gegenstand intensiver Untersuchungen. Eine Heilung der Erkrankung ist mit konventionellen Therapien bisher nicht möglich. Die allogene HSCT bietet potentiell eine Kuration. Dem stehen jedoch relevante Risiken der Behandlung entgegen. Trotz mehrerer, auch prospektiver Studien, konnte auch aufgrund unterschiedlicher Therapieansätze, bislang kein Konsens über die Einordnung der allogenen HSCT in ein rationales Behandlungskonzept gefunden werden. Die Auswertung großer Registerstudien hat eine inakzeptable behandlungsassoziierte Mortalität nach allogener HSCT gezeigt. Diese Daten bezogen sich jedoch im Wesentlichen auf Transplantationen in den 90er Jahren mit uneinheitlichen Konditionierungsregimen, variablem Erfahrungsstand der Zentren und negativer Patientenauswahl mit im Besonderen weit fortgeschrittenen Erkrankungen. Die Anwendung dosisreduzierter Regime seit Anfang des Jahrtausends wurde nicht systematisch gegen bestehende Hochdosis-Konzepte getestet. Der Abnahme der Toxizitäten steht offensichtlich eine deutliche Zunahme der Rezidive entgegen. Etwa zeitgleich wurde die doppelte ASCT als Standardtherapie des MM implementiert, die Folgen dieser nicht kurativen, intensiven Vor- Therapie auf eine ggf. nachfolgende allo-HSCT wurde bisher nicht systematisch untersucht. Vorliegende Daten zeigen, dass die Leitlinien- konforme Therapie des MM mit doppelter ASCT nur bei 10% der Patienten zur Erkrankungsfreiheit nach 10 Jahren (*Barlogie et al 2010*) führt. Eine Risikostratifizierung dieser intensiv vorthapierten Patienten insbesondere bezogen auf eine Salvage Allo-HSCT ist anhand bestehender Daten bisher nicht möglich. Als Zentrum mit langjähriger Erfahrung, einheitlichem Behandlungskonzept und hohem Anteil intensiv vorthapierten Patienten war es das Ziel der vorliegenden Arbeit, bestehende Einschränkungen bisheriger Studien im Rahmen einer retrospektiven Analyse zu adressieren.

Im Fokus stand dabei ein systematischer Vergleich zwischen RIC-SCT vs. MAC-SCT mit einheitlicher Definition, in Abwesenheit prospektiver Studien bzw. geeigneter Registerdaten. Desweiteren die Auswirkung der intensiven Vorthapien - namentlich der ASCT, insbesondere im Hinblick auf die Auswirkung der leitliniengerechten Therapie mit doppelter ASCT.

Sowie die systematische Untersuchung weiterer Einflussfaktoren auf das Ergebnis einer allogenen HSCT, unter Voraussetzung einheitlicher, definierter Behandlungsschemata, einem erfahrenen Zentrum und unter Einbeziehung aktueller Entwicklungen und Fortschritte in der supportiven Medizin.

3 Methoden

3.1 Datenerhebung

In die Untersuchung wurden Patienten mit der Diagnose eines multiplen Myeloms nach gängigen Kriterien (s.o.) eingeschlossen, sofern sie aufgrund ihrer nach Vorstellung in der hiesigen Ambulanz gesicherten Erkrankung in der Medizinischen Klinik und Poliklinik III des Klinikums Großhadern zwischen Februar 1994 und September 2009 allogene stammzelltransplantiert wurden. Alle Patienten, die diese Kriterien erfüllten, wurden in diese retrospektive Analyse aufgenommen.

Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv. Als Material standen neben den Patientenakten auch die in der EDV erfassten Primärdaten zur Verfügung. Der Großteil der Akten befand sich auf Station, einige im Zentralarchiv. Manche von ihnen lagen dort nur als Mikrofilm vor. Um den Krankheitsverlauf der Patienten vor HSCT zu evaluieren, wurden Angaben aus nicht standardisierten Arztbriefen verwendet. Der Verlauf nach HSCT war den Ambulanzakten zu entnehmen, sofern noch direkter Patientenkontakt bestand. Bestand kein Patientenkontakt mehr, enthielten die Akten meist keine weitere Information aus eigenem Hause. In diesen seltenen Fällen wurden die angegebenen Hausärzte bzw. weiterbehandelnde Hämatologen telefonisch kontaktiert. Auch externe Arztbriefe dienten als Informationsquelle. Alle evaluierten Daten wurden zunächst in eine Excel Tabelle eingefügt, gegliedert nach jeweiligem Patient und Fragestellung.

Um den Status des Patienten zur Erstdiagnose charakterisieren zu können, wurden Alter, Zeitpunkt der Erstdiagnose, Geschlecht, Typ des monoklonalen Immunglobulins, Stadium des Patienten nach Salmon und Durie (*siehe Tab. 3*) sowie vorliegende genetische Aberrationen zu diesem Zeitpunkt erhoben.

Ein wichtiges Augenmerk lag auch auf den Vortherapien vor HSCT: alle Patienten hatten sich diesen unterzogen. Im Mittelpunkt standen dabei Anzahl und Datum von Hochdosisschemotherapien mit anschließender ASCT. Das Ansprechen der Krankheit vor Transplantation wurde nach den Remissionskriterien der European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT, *Bladé et al 1998*) eingeteilt und analysiert. Sofern anwendbar oder angegeben wurden für den Follow Up nach Transplantation die strengeren Remissionskriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) angewandt. Nach Transplantation

wurden stets die IMWG Kriterien verwandt (siehe Tab. 5). In manchen Fällen musste somit bei strenger Reevaluation das Ansprechen der Krankheit im Vergleich zu den Kriterien nach Bladé et al 1998 heruntergestuft werden. Dies traf insbesondere für die Kriterien der sCR zu, da nicht in allen Fällen ein Leichtkettenquotient bereits erhoben wurde. Eine Modifikation erlaubten wir uns bezüglich der Definition von sCR. Da an unserem Zentrum keine Immunphänotypisierung des Knochenmarks durchgeführt wurde. Histologisch wurden hier die Kriterien der CR herangezogen unter Erfüllung der weiteren sCR Kriterien. Wir verwenden daher die Bezeichnung *sCR in dieser Arbeit.

Tab. 5: IMWG-Kriterien (*The International Myeloma Working Group 2003*)

CR (<i>complete remission</i>)	<ul style="list-style-type: none"> - Negative Immunfixation im Serum und Urin - und komplettes Verschwinden von Tumormanifestation im Weichgewebe - und <5% Plasmazellen im Knochenmark
sCR (<i>stringent complete remission</i>)	<ul style="list-style-type: none"> - Erfüllung der Kriterien für eine CR siehe oben - und freier Leichtketten Quotient normal - und kein Nachweis von monoklonalen Plasmazellen im Knochenmark <p>► <i>Nachweis mittels Immunhistochemie oder Immunfluoreszenz</i></p> <p><i>*sCR = Erfüllung der sCR Kriterien ohne vorliegende Immunhistochemie/ -fluoreszenz.</i></p>
VGPR (<i>very good partial remission</i>)	<ul style="list-style-type: none"> - M-Protein im Serum und Urin mittels Immunfixation noch nachweisbar, aber nicht in der Elektrophorese <i>oder</i> - Reduktion des M-Proteins im Serum um $\geq 90\%$ und M-Protein im Urin <100mg in 24 Stunden

PR (<i>partial remission</i>)	<ul style="list-style-type: none"> - messbares M-Protein: Rückgang des M-Proteins im Serum $\geq 50\%$ und Rückgang des M-Proteins im 24 Std. Sammelurin um $\geq 90\%$ oder auf $< 200\text{mg}$ in 24 Std. - nicht messbares M-Protein im Serum und Urin: $\geq 50\%$ Abnahme der Plasmazellinfiltration im Knochenmark, wenn Ausgangsinfiltration $\geq 30\%$ war
SD (<i>stable disease</i>)	- Nichterreichen der Kriterien für CR, VGPR, PR und kein Progress
Progress	<p>Anstieg $\geq 25\%$ der messbaren Tumormanifestationen und zusätzlich absoluter Anstieg von:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Serum M-Protein $\geq 0,5\text{g/dl}$ und/oder - Urin M-Protein $\geq 200\text{mg}/24\text{ Std}$ und/oder <p>nur bei nicht messbarem M-Protein im Serum und Urin zu bewerten</p> <ul style="list-style-type: none"> - Serum Freie Leichtketten $> 10\text{mg/l}$ - Plasmazellen im Knochenmark $\geq 10\%$ - neue oder Größenzunahme bestehender Weichteilmanifestationen - neue oder Größenzunahme bestehender Osteolysen - Entwicklung einer Hyperkalzämie ($> 11,5\text{mg}/100\text{ml}$), die ausschließlich dem Myelom zugeordnet werden kann

Als primär chemosensitiv wurden Patienten nach Erreichen zumindest einer partiellen Remission (mindestens über 6 Wochen bzw. Bestätigung eines Progresses nach konsekutiver Testung nach *Bladé et al. 1998*) zu irgendeinem Zeitpunkt vor allo-HSCT eingestuft. Nichterreichen einer partiellen Remission zu irgendeinem Zeitpunkt vor allo-HSCT bedeutete in der Konsequenz eine primär chemorefraktäre Erkrankung. Neben Ansprechen der Erkrankung vor HSCT nach den oben erläuterten EBMT/IMWG Kriterien (s. Tabelle 5) wurden auch die Erkrankungsdauer, die Zeitspanne von der letzten ASCT zur allo-HSCT wie auch die Zeitspanne von erster ASCT bis zur allo-HSCT untersucht.

Um später eine Aussage über den Verlauf der HSCT treffen zu können, war es von großer Bedeutung, diese genau zu beschreiben. Wichtige Daten hierfür waren: Datum und Anzahl der Transplantationen, Aussagen über den Spender (HLA-ident und verwandt = Matched Related Donor; HLA-ident und nicht verwandt = Matched Unrelated Donor; oder HLA-different und unverwandt = Mismatched Unrelated Donor), CMV-Status (Cytomegalie-Virus) von Patient und Spender und das Geschlecht beider. Erfasst wurden auch Stammzellquelle (peripheres Blut versus Knochenmark), Zellzahl, Konditionierungsschema und Immunsuppression zur GvHD-Prophylaxe. Die Konditionierung zur allo-HSCT setzte sich zusammen aus einem Melphalan-basierten Regime oder (fraktionierter) Ganzkörperbestrahlung. Wenige Patienten erhielten eine Busulfan-basierte Konditionierung. Das Melphalan-basierte Regime wurde als „Hochdosis“ bzw. „Myeloablative=MAC“ eingestuft. Patienten mit einer (fraktionierten) Ganzkörperbestrahlung wurden in zwei Gruppen eingeteilt. Dabei wurde, in Abwesenheit gängiger Definitionen, eine Bestrahlung mit acht oder zwölf Gray (Gy) ebenfalls als „myeloablative“, eine Bestrahlung mit vier Gray als „dosisreduziert“ eingestuft. Die Wahl der Konditionierung war nicht randomisiert, jedoch wurde in den letzten Jahren die (fraktionierte) Ganzkörperbestrahlung durch das Melphalan-basierte Konditionierungsregime als Therapiestandard zunehmend abgelöst. Die Myelo- bzw. Immunsuppression wurde durch die Applikation von Fludarabin ($4 \times 30 \text{ mg/m}^2$), Cyclophosphamid ($2 \times 30 \text{ mg/m}^2$) und ATG ($2 \times 10\text{-}20 \text{ mg/kg KG}$) verstärkt. Die GvHD Prophylaxe bestand aus Cyclosporin A (CSA) alleine, der Kombination aus CSA und Mycophenolatmofetil (=MMF), oder der Kombination aus CSA und Methotrexat (=MTX). Bei einigen Patienten wurde eine andere Immunsuppression appliziert.

Auch der Tag des Engraftment, der einen Anstieg der Granulozyten $0,5 \times 10^9 \text{ (g/L)}$ und damit das „Anwachsen“ des Transplantats bewies, wurde evaluiert.

Nach Transplantation wurde das Ansprechen der Erkrankung nach den IMWG Kriterien, das OS bzw. PFS sowie die NRM erhoben.

Die GvHD stellt eine häufige Komplikation nach HSCT dar und wurde deshalb ebenfalls in den Datensatz aufgenommen. Die akute GvHD (aGvHD) wurde in die Schweregrade I-IV in Anlehnung an die Seattle-Kriterien (*Glucksberg et al 1974*) eingeteilt (siehe Tab. 6). Lokalisation, Therapiestart (Steroide oder Immunglobuline) wurden ebenfalls mit Datum erfasst. Weiterhin wurde das Auftreten einer chronischen GvHD (cGvHD) als Hauptfaktor einer behandlungsassoziierten Morbidität im Sinne einer Quality of life Betrachtung aber auch in Hinblick auf die Rezidivhäufigkeit erhoben.

Tab. 6: Stadien der akuten GvHD nach *Glucksberg et al 1974*

Stadium	Haut	Darm	Leber
0	kein Exanthem	Diarrhöen <500ml	Bilirubin <<2mg/dl
1	Exanthem bis 25% der Körperoberfläche	Diarrhöen 500-1000ml	Bilirubin <2-3mg/dl
2	Exanthem 25-50%	Diarrhöen 1,0-1,5l	Bilirubin 3-6mg/dl
3	generalisiertes Exanthem	Diarrhöen >1,5l	Bilirubin 6-15mg/dl
4	Hautablösung und Blasenbildung	und zusätzlich Koliken, Ileus und/oder Blutungen	Bilirubin >15mg/dl

Die chronische GvHD wurde nach *Shulman et al 1980* als eine nach Tag 100 aufgetretene, typische Immunreaktion definiert. Sie wird in die limited oder extensive Form eingeteilt. Bei insgesamt nicht befriedigender Dokumentationsqualität wurde im Sinne der vollständigen Erfassung einheitlich eine cGVHD bei Persistenz, Neubeginn bzw. Erhöhung einer bestehenden immunsuppressiven Therapie angenommen. Eine vor Tag 100 aufgrund aGvHD begonnene, aber im Sinne des Behandlungsstandards sukzessiv reduzierte Immunsuppression bei fehlender Klinik wurde demzufolge nicht als neu aufgetretene GvHD eingeordnet. Somit nahmen wir das Vorliegen einer chronischen GvHD auch bei fehlender ausdrücklicher Dokumentation einer cGvHD immer an, wenn eine immunsuppressive Therapie nach Tag 100 eingeleitet, merklich erhöht und/oder nicht ausgeschlichen wurde.

Um den Verlauf nach HSCT beurteilen zu können, wurden eventuelle Rezidive mit Datum, Start und Art der Chemotherapie erfasst. Patienten, bei denen keine ausreichenden Staging-Untersuchungen dokumentiert waren, wurden aus der Rezidiv-Analyse ausgeschlossen, wie angegeben. Wurde eine Rezidiv-Therapie (Chemotherapie oder DLI) begonnen, dann wurde dies auch ohne nachvollziehbaren formellen Nachweis eines Rezidivs als Rezidivereignis im Sinne der ärztlichen Entscheidung/Expertenmeinung, somit als Ereignis des EFS gewertet. Schwerpunktmäßig interessierte auch, ob und wann Patienten im Rezidiv Bortezomib, Thalidomid oder Lenalidomid erhielten. Bekamen sie eine DLI wurde das Datum mit erster und letzter Dosis sowie das Ansprechen des Patienten darauf notiert.

Der letzte Teil der Evaluation diente der abschließenden Bestandsaufnahme. Er diente dazu, die Fragen zu klären, wie es dem Patienten heute geht. So interessierte vor allem, wann zum letzten Mal Kontakt zum Patienten bestand (Last Follow Up), welchen Krankheitsstatus er zu

diesem Zeitpunkt hatte (Last Response), ob der Patient überhaupt am Leben ist, und falls nicht, woran und wann er gestorben war. Das Ziel dabei war die Unterscheidung zwischen therapieassoziiierter Mortalität/nicht rezidivbedingter Mortalität (NRM, Non Relapse Mortality) und Rezidiv-/Progress- bedingter Mortalität (Relapse Related Mortality). Ein Todesfall, der direkt mit dem Auftreten oder der Behandlung des Progresses in Verbindung zu bringen war, wurde als rezidivbedingte Mortalität gewertet.

3.2 Datenanalyse und statistische Auswertung

Die Datenbank wurde mithilfe von Microsoft Office Excel 2007 erstellt und anschließend mit Hilfe der Statistiksoftware SPSS 18.0 ausgewertet.

Wichtige statistische Tests, die zur Anwendung kamen, waren Kaplan-Meier- sowie Log-Rank-Test; Chi-Quadrat Test bzw. bei Vergleich zweier Gruppen der Fisher Exakt Test.

Mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode kann eine Überlebenszeitanalyse durchgeführt werden (Ziegler *et al* 2007 (I)). Klinische Endpunkte wurden dabei in Anlehnung an die *American Society of Hematology/US Food and Drug Administration Workshop on Clinical Endpoints in Multiple Myeloma* (Anderson *et al* 2008) definiert, mit Tod als Ereignis für Gesamtüberleben (OS) und Tod oder Progress als Ereignis für progressionsfreies Überleben (progression free survival = PFS) bzw. Beginn einer Rezidivtherapie. Mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode kann die Wahrscheinlichkeit berechnet werden, dass ein Ereignis zu einem bestimmten Zeitpunkt eintritt. Der Log-Rank-Test erlaubt Gruppenvergleiche in der Überlebenszeitanalyse. Es lässt sich damit statistisch prüfen, ob ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen besteht in Bezug auf die Wahrscheinlichkeit des Eintritts des Ereignisses (Ziegler *et al* 2007(II)). Anhand des p-Wertes kann die Signifikanz der einzelnen Ergebnisse bestimmt werden. Erreicht der p-Wert einen Wert $<0,05$, gilt das Ergebnis als signifikant. Die Nullhypothese kann verworfen und die Alternativhypothese (Effekt tritt auf) kann angenommen werden.

Univariate Vergleiche für PFS und OS wurden durch Anwendung des Log-Rank Tests gemacht. Im Anschluss wurden signifikante Variablen die einen p-Wert $<0,1$ erreichten, in ein multivariates Analysemodell importiert und via Cox-Regressionsmodell ausgewertet. Alle notierten p-Werte stammen aus zweiseitiger Betrachtung. Die Konfidenzintervalle beziehen sich auf 95%-Grenzen. Gruppenvergleiche wurden durch Anwendung des Chi-Quadrat Tests, bzw. bei streng dichotomer Fragestellung des Fisher Tests, erreicht. Die Wahrscheinlichkeiten

für NRM und Rezidiv wurden durch Errechnung der kumulativen Inzidenz geschätzt. In die Analyse der chronischen GvHD wurden nur Patienten die Tag 100 überlebten eingeschlossen.

4 Ergebnisse

Die Darstellung der Ergebnisse der statistischen Auswertung erfolgt in absoluten Zahlen und Prozentzahlen. Abhängig von der Normalverteilung, werden Mittelwerte und/ oder Mediane dargelegt. Zur Darstellung, ob signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen bestehen, wird der p-Wert angegeben. Bei einem p-Wert kleiner 0,05 gilt das Ergebnis als signifikant. Bei Cox-Regressionsmodellen unter Einbeziehung des Beobachtungszeitraumes (OS/PFS) wird die übersichtlichere Hazard- Ratio angegeben auch hier unter Annahme des 95%-Konfidenzintervall.

4.1 Patientencharakteristika (Tab.7)

Das Patientenkollektiv war vorgegeben, Namen, Geburtsdaten der konsekutiv transplantierten gesamt 81 Patienten waren von Beginn an bekannt. Drei Patienten wurden jedoch auf Grund von haplo-identem (zwei Patienten)/ syngenen (ein Patient) Transplantationssetting aus der statistischen Auswertung ausgeschlossen, so dass insgesamt 78 Patienten in die Statistik eingingen. Alle Patienten hatten sich vor HSCT anderen Vorthérapien unterzogen, das heißt Chemotherapie und/oder autologer Stammzelltransplantation.

Die Patientenpopulation bestand aus 23 Frauen und 55 Männern im medianen Alter von 49 Jahren (Min-Max: 30-67 Jahre) bei HSCT. Unterteilt in Altersgruppen waren 41 Patienten \geq 50 Jahre alt, davon 22 Patienten \geq 55 Jahre alt.

Die Standard Konditionierung bestand aus Fludarabin ($4 \times 30 \text{mg/m}^2$), Cyclophosphamid ($2 \times 30 \text{mg/m}^2$) und Antithymozytenglobulin (=ATG) kombiniert mit entweder Ganzkörperbestrahlung (TBI) oder Hochdosis-Melphalan. Letzter Beobachtungszeitpunkt war der 01.05.2011, das mediane Follow up bis zu diesem Zeitpunkt lag bei 6,75 Jahren.

Alle unterzogen sich aufgrund Ihrer Erkrankung zwischen Februar 1994 und September 2009 (mindestens einmal) in der Medizinischen Klinik und Poliklinik III des Klinikums Großhadern einer allo-HSCT. Zur Transplantation befanden sich die Patienten in unterschiedlichen Remissionsstadien.

37 der Patienten litten an einem Myelom vom IgG Typ, 22 vom IgA Typ und 2 vom IgD Typ bzw. nicht sekretorischem Myelom. Die anderen 17 Patienten litten an einem Leichtkettenmyelom.

Nach der Stadieneinteilung nach Salmon und Durie waren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose 5 Patienten dem Stadium I zuzuordnen, 19 dem Stadium II und 54 dem Stadium III.

Bei der Analyse der Häufigkeiten von genetischen Aberrationen konnte festgestellt werden, dass 32 Patienten eine Deletion 13q hatten und 15 Patienten keine Deletion 13q aufwiesen. Bei 6 Patienten wurden andere genetische Aberrationen nachgewiesen, bei den restlichen 31 Patienten war keine Testung (z.B. vor Einführung der del13q in die Routine) eruierbar. *Kröger et al 2004* beschreibt allerdings das Vorliegen einer Deletion 13q als signifikanten Risikofaktor mit Erhöhung der Rezidivrate (HR=3.28; 95% Konfidenzintervall=1.31-8.24; p=0,01) sowie verkürztem EFS (HR= 1.94; 95% Konfidenzintervall=1.03-3.67; p=0.04) nach RIC-SCT.

5 Patienten (6,4%) wurden vor allo-HSCT nicht autolog stammzelltransplantiert; die restlichen 73 Patienten wurden vor der allo-HSCT autolog transplantiert, von diesen 73 Patienten hatten 48 (61,5%) zuvor eine autologe Transplantation, 23 (29,5%) Patienten zwei und in 2 (2,6%) Fällen war bereits dreimal autolog transplantiert worden. Die Zahl der ASCT wurde in unseren Analysen zu zwei Gruppen zusammengefasst: die allogene Stammzelltransplantation ohne oder nach maximal einer autologen Transplantation versus nach zwei und dreimaliger autologer Stammzelltransplantation.

Als chemosensitiv, also Ansprechen vor Transplantation i.S. des Erreichens einer gesicherten partiellen Remission, wurden 66 Patienten gewertet. 12 Patienten erreichten als Status zur allo-HSCT weniger als eine partielle Remission.

Anhand der EBMT/IMWG Kriterien erreichten 11 Patienten eine CR vor Transplantation, 11 eine VGPR, 24 eine PR und 5 erreichten lediglich eine SD. 27 befanden sich im Progress.

Im Median vergingen 17 Monate (Min: 5 Monate; Max: 136 Monate) von Erstdiagnose bis zur Transplantation. Die Zeitspanne von letzter ASCT zur HSCT betrug im Median 6 Monate (Min: 1 Monat; Max: 53 Monate), von erster ASCT zur HSCT waren es 7,7 Monate (Min: 1 Monat; Max: 53 Monate).

Eine Übersicht über die Patientencharakteristika gibt Tab. 7.

Tab. 7: Patientencharakteristika

Variable	No	%
Age at TX (median, range)	49(30-67)	
Sex (m/f)	55/23	70.5 /29.5
Immunoglobulin class		
IgG	37	47.4
IgA	22	28.2
IgD/ non secretory	2	2.6
Light chain	17	21.8
Stage at first diagnosis		
I	5	6.4
II	19	24.4
III	54	69.2
Genetics		
Positive for Del13q	32	41.0
Negative for Del 13q	15	19.3
Others	6	7.6
Not evaluated	31	39.7
Number of prior ASCT		
0	5	6.4
1	48	61.5
2	23	29.5
3	2	2.6
Velcade before HSCT y/n	16/62	20.5 /79.5
Chemosensitive/-resistant to prior treatment	66/12	84.6/15.4
Status at TX		
CR	11	14.1
VGPR	11	14.1
PR	24	30.8
SD	5	6.4
Progress	27	34.6
Disease duration in months	17(5-136)	
Interval from last ASCT to HSCT (months)	6(1-53)	
Span from first ASCT to HSCT (months)	7.7(1-53)	

4.2 Charakteristika zur allogenen Stammzelltransplantation

30 Patienten erhielten Stammzellen von HLA-identen, verwandten Spendern, 39 Patienten von HLA-identen unverwandten Spendern und 9 von nicht HLA-identen, unverwandten Spendern. Die Spender waren weiblich in 23 Fällen und männlich in 55 Fällen.

Die CMV-Serologie war bei Patient und Spender negativ in 27 Fällen, bei beiden positiv in 21 Fällen, positiv bei Spender und negativ bei Patient in 12 Fällen und positiv bei Patient und negativ bei Spender in 18 Fällen.

Die Stammzellquelle war in den meisten Fällen (60) nach G-CSF Stimulation gewonnenen CD34⁺ Zellen aus peripherem Blut (PBSC-T), während bei nur 18 Patienten das Knochenmark als Stammzellquelle diente (BM-T).

Zwischen 1994-1998 wurden 8 Patienten, zwischen 1999 und 2004 47 Patienten und seit 2005 23 Patienten transplantiert. Um zwei vergleichbare Gruppengrößen für die späteren Analysen zu Gesamt- und progressionsfreien Überleben zu schaffen wurde die Grenzlinie im Median (Juni 2003) gezogen. Bis Juni 2003 wurden 39 Patienten seit Januar 1994 transplantiert, von Juli 2003 bis September 2009 weitere 39 Patienten.

Der myelo- und insbesondere immunsuppressive Effekt wurde durch die Applikation von Fludarabin ($4 \times 30 \text{ mg/m}^2$; $n=68$), Cyclophosphamid ($2 \times 30 \text{ mg/m}^2$; $n=78$) und ATG ($2 \times 10\text{-}20 \text{ mg/kg KG}$; $n=77$) verstärkt. Die GvHD-Prophylaxe bestand in 69 Fällen aus Cyclosporin A. In 53 Fällen wurde Cyclosporin A (=CSA) mit Mycophenolatmofetil (=MMF), in 10 Fällen mit Methotrexat (=MTX) kombiniert. Bei 9 Patienten wurde eine andere Immunsuppression appliziert.

Die Konditionierung zur allo-HSCT setzte sich aus einem Melphalan basierten Regime (einmalige Gabe von 140 mg/m^2 ($n=23$) oder zweimalige Gabe von 100 mg/m^2 ($n=17$) an zwei aufeinander folgenden Tagen), oder (fraktionierter) Ganzkörperbestrahlung zusammen. Drei Patienten erhielten eine Busulfan-basierte Konditionierung. Das Melphalan-basierte Regime wurden in Abwesenheit einer generellen Definition vereinfacht als „Hochdosis“ bzw. „Myeloablativ=MAC“ eingestuft. Bei Patienten, die bestrahlt werden, kann auf Grund der Strahlenbiologie unscharf zwischen „myeloablativen“ und „dosisreduzierten“ Regimen unterschieden werden. Angelehnt an die klinische Erfahrung bzw. den allgemeinen Konsens werteten wir Dosen von 8 oder mehr Gy als sicher „myeloablativ“ (8 Gray: $n=4$; 12 Gray: $n=5$) während Dosen darunter (2Gy: $n=1$, 4Gy: $n=25$) als „dosisreduziert“ werteten.

Jedes Transplantationszentrum folgt seinem eigens festgelegten Standard zur Transplantatgröße. Empfohlen werden $>4 \times 10^6$ CD34⁺-Zellen pro Kilogramm Körpergewicht des Empfängers bei Übertragung von peripheren Blutstammzellen. An unserem Zentrum sind es 5×10^6 CD34⁺-Zellen bzw. 2×10^8 Mononukleäre Zellen (MNC) (entspricht: ~2,8 Millionen Nukleären Zellen (NC)). Sinnvoll erschien es zum einen, die Patienten einer Analyse bezüglich der Transplantatgröße nach Median einzuteilen, dieser fand sich bei $6,5 \times 10^6$ CD34⁺-Zellen bzw. 3×10^8 nukleären Zellen. Eine Transplantatgröße pro Kilogramm (kg) Körpergewicht (BW) von $>6,5 \times 10^6$ CD34⁺-Zellen oder $>3 \times 10^8$ nukleären Zellen erhielten demnach 39 Patienten, die anderen 39 Patienten lagen darunter. Zum anderen wurde eine Patientengruppe gebildet, die eine hohe Zellzahl erhielten - festgelegt als doppelten Mindestbedarf von zweimal 5×10^6 CD34⁺-Zellen. 30 Patienten erhielten diese hohe Zellzahl von $\geq 10^7$ CD34⁺-Zellen bzw. $\geq 3,0 \times 10^8$ nukleären Zellen pro kg/BW.

Das Alter des Spenders lag im Median bei 49 Jahren (Min: 22 Jahre; Max: 70 Jahre).

Unsere Analysen beschränkten sich ausschließlich auf die erste allogene Stammzelltransplantation. Die Charakteristika zur allogenen Stammzelltransplantation sind in Tab. 8 zur besseren Übersicht noch einmal dargestellt. Tab. 9 stellt einen Auszug aus den Rohdaten unserer Arbeitstabelle dar.

Tab. 8: Transplantationscharakteristika

Variable	No	%
Donor		
Matched related	30	38.5
Matched unrelated	39	50.0
Mismatched unrelated	9	11.5
Sex: donor->patient		
m->m	41	52.6
w->w	9	11.5
m->w	14	17.9
w->m	14	17.9
CMV Status patient/donor		
Negative/negative	27	34.6
Positive/positive	21	26.9
Negative/positive	12	15.4
Positive/negative	18	23.1
Cell source		
BM	18	23.1
PBSC	60	76.9
Year of TX		
1994-1998	8	10.3
1999-2004	47	60.3
2005-2009	23	29.5
GvHD prophylaxis		
CSA alone	6	7.7
CSA+MMF	53	67.9
CSA+MTX	10	12.8
Others	9	11.5
Conditioning		
2Gy	1	1.3
4Gy	25	32
8Gy	4	5.2
12Gy	5	6.5
Busulfan	3	3.8
Melphalan: one day 140mg/m ²	23	29.5
Melphalan: two days 100mg/m ²	17	21.8

Tab. 9: Rohdaten Arbeitstabelle

	Gender	Age at Transplantation	unrelated/re-lated	Donor	HLA	Ig Type	Stage first Diagnosis	Genetics	ASCT	BestResponse prior to HSCT	Stage at Transplantation	CMV patient/donor	Cell count 10 ⁶ /kg	Cell source	Immunosupp	MACvsRIC
1	f	55	rel	sis	id	IgG	II	deletion13	1	PR or better	PR	neg/neg	<=6.5/ <=3.0	PBSC	CyA+MMF	Mel 1x140
2	m	30	rel	sis	Id	IgA	III	nottested	2	PR or better	Stable/progredient/refractory	neg/neg	>6.5/ >3.0	bm	CyA+MTX	Busulfan 16
3	m	33	unr	unr	Id	IgG	III	nottested	1	PR or better	PR	neg/pos	>6.5/ >3.0	bm	other	8 Gy
4	f	44	unr	unr	Id	IgA	III	del13	1	PR or better	VGPR	pos/pos	>6.5/ >3.0	PBSC	CyA+MMF	Mel 1x140
5	m	61	unr	unr	Id	IgA	III	del13	1	PR or better	PR	neg/neg	>6.5/ >3.0	PBSC	CyA+MMF	Mel 2x100
6	m	37	unr	unr	dif	light chain	III	del13	1	PR or better	CR	pos/neg	>6.5/ >3.0	PBSC	other	Mel 1x100
7	m	40	unr	unr	Id	IgG	III	no	1	PR or better	PR	pos/pos	>6.5/ >3.0	PBSC	CyA+MMF	Mel 2 x 100
8	m	45	unr	unr	id	IgG	III	del13	1	PR or better	PR	neg/neg	>6.5/ >3.0	PBSC	CyA+MMF	Mel 1x140
9	m	43	rel	bro	id	IgG	II	nottested	1	PR or better	VGPR	pos/pos	>6.5/ >3.0	bm	CyA+MMF	4 Gy
10	f	46	rel	sis	id	IgG	II	nottested	0	PR or better	PR	pos/pos	>6.5/ >3.0	bm	CyA+MTX	12 Gy
11	m	53	unr	unr	id	IgG	III	nottested	2	PR or better	VGPR	neg/neg	>6.5/ >3.0	PBSC	CyA+MMF	mel
12	f	43	unr	unr	id	IgA	II	del13	1	PR or better	PR	pos/neg	<=6.5/ <=3.0	PBSC	CyA+MMF	Mel 1x 140
13	f	55	unr	unr	df	IgA	III	unknownrisk	2	PR or better	CR	pos/pos	<=6.5/ <=3.0	PBSC	CyA+MMF	Mel 2x100
14	m	65	rel	sis	id	IgA	III	unknownrisk	1	PR or better	CR	neg/neg	>6.5/ >3.0	PBSC	other	Mel 2 x 100
15	m	42	rel	bro	id	IgG	I	nottested	1	PR or better	PR	pos/pos	>6.5/ >3.0	PBSC	CyA+MMF	Mel 2 x 100
16	m	50	rel	bro	id	IgG	I	no	1	PR or better	VGPR	neg/pos	<=6.5/ <=3.0	PBSC	CyA+MMF	Mel 2 x 100
17	f	47	unr	unr	id	light chain	III	del13	1	PR or better	CR	neg/neg	<=6.5/ <=3.0	PBSC	CyA+MMF	4 Gy
18	f	62	rel	bro	id	IgG	I	del13	1	PR or better	CR	pos/pos	<=6.5/ <=3.0	PBSC	CyA+MMF	4 GY
19	f	64	unr	unr	id	IgG	III	del13	1	PR or	CR	neg/neg	>6.5/ >3.0	PBSC	CyA+MMF	Mel 1x140

	Gender	Age at Transplantation	unrelated/re-lated	Donor	HLA	IG Type	Stage first Diagnosis	Genetics	ASCT	BestResponse prior to HSCT	Stage at Transplantation	CMV patient/donor	Cell count 10 ⁶ /kg	Cell source	Immunosupp	MACvsRIC
										better						
20	m	48	rel	bro	id	light chain	II	otherhighrisk	2	PR or better	Stable/progredient/refractory	neg/pos	<=6.5/ <=3.0	PBSC	CyA+MMF	Mel 1x 140
21	f	56	unr	unr	id	light chain	III	del13	1	PR or better	CR	pos/neg	<=6.5/ <=3.0	bm	cyA mono	Mel 1 x 140
22	m	48	unr	unr	id	IgG	III	no	1	PR or better	CR	neg/neg	>6.5/ >3.0	PBSC	CyA+MMF	Mel 1x140
23	m	59	unr	unr	id	IgA	II	del13	2	PR or better	PR	pos/pos	<=6.5/ <=3.0	PBSC	cyA mono	Mel 1 x 140
24	m	39	unr	unr	id	light chain	III	del13	1	PR or better	PR	neg/neg	>6.5/ >3.0	PBSC	CyA+MMF	Mel 1 x 140
25	m	40	rel	sis	id	IgG	II	del13	1	PR or better	PR	neg/pos	<=6.5/ <=3.0	PBSC	CyA+MMF	Mel 1x140
26	f	50	unr	unr	df	light chain	III	unknownrisk	1	PR or better	PR	pos/pos	>6.5/ >3.0	PBSC	CyA+MMF	Mel 1 x 140
27	m	43	rel	bro	id	IgG	III	nottested	0	PR or better	PR	neg/neg	>6.5/ >3.0	bm	CyA+MTX	12 Gy
28	m	42	rel	dau	df	igD/ non secretory	II	no	0	PR or better	PR	neg/pos	<=6.5/ <=3.0	bm	CyA+MTX	bus 16
29	m	47	rel	bro	id	light chain	III	no	1	PR or better	Stable/progredient/refractory	pos/neg	>6.5/ >3.0	PBSC	CyA+MMF	Mel 2 x 100
30	f	41	unr	unr	id	IgA	II	nottested	1	PR or better	VGPR	pos/neg	<=6.5/ <=3.0	PBSC	CyA+MMF	4 GY
31	m	56	unr	unr	id	IgA	III	del13	1	re-laps/refr./S D	PR	pos/pos	>6.5/ >3.0	PBSC	CyA+MMF	Mel2x100
32	f	56	rel	bro	id	light chain	III	del13	1	re-laps/refr./S D	Stable/progredient/refractory	pos/pos	<=6.5/ <=3.0	PBSC	CyA+MMF	Mel 2x100
33	m	51	rel	bro	id	light chain	III	otherhighrisk	0	PR or better	PR	neg/neg	<=6.5/ <=3.0	PBSC	cyA mono	Mel 1 x 140
34	f	56	rel	bro	id	light chain	III	del13	1	PR or better	VGPR	pos/pos	>6.5/ >3.0	PBSC	CyA+MMF	Mel 1x 140
35	m	55	unr	unr	id	IgA	III	del13	1	PR or better	Stable/progredient/refractory	pos/pos	>6.5/ >3.0	PBSC	CyA+MMF	Mel 2x100
36	m	48	unr	unr	id	light chain	III	del13	1	PR or better	VGPR	neg/neg	<=6.5/ <=3.0	PBSC	CyA+MMF	Mel 1x 140
37	m	47	unr	unr	id	IgG	I	del13	2	PR or better	PR	neg/pos	<=6.5/ <=3.0	PBSC	CyA+MMF	Mel 2x100
38	m	49	rel	bro	id	IgG	II	del13	1	re-laps/refr./S D	Stable/progredient/refractory	pos/neg	<=6.5/ <=3.0	PBSC	CyA+MMF	4GY

	Gender	Age at Transplantation	unrelated	Donor	HLA	IG Type	Stage first Diagnosis	Genetics	ASCT	BestResponse prior to HSCT	Stage at Transplantation	CMV patient/donor	Cell count 10 ⁶ /kg	Cell source	Immunosupp	MACvsRIC
39	m	40	rel	bro	id	light chain	III	nottested	1	PR or better	PR	neg/neg	>6.5/ >3.0	PBSC	other	Mel 2x100
40	f	56	unr	unr	id	IgA	III	del13	1	PR or better	PR	neg/pos	>6.5/ >3.0	PBSC	CyA+MMF	Mel 1x140
41	m	57	unr	unr	df	IgA	II	del13	2	PR or better	PR	pos/pos	<=6.5/ <=3.0	PBSC	CyA+MMF	Mel 1 x 140
42	f	54	unr	unr	id	IgG	III	del13	2	PR or better	Stable/progredient/refractory	neg/neg	<=6.5/ <=3.0	PBSC	CyA+MMF	Mel 2x100
43	m	47	unr	unr	id	IgG	III	del13	1	re-laps/refr./SD	Stable/progredient/refractory	pos/neg	>6.5/ >3.0	PBSC	CyA+MMF	Mel 1x140
44	m	53	rel	sis	id	IgG	III	nottested	1	re-laps/refr./SD	Stable/progredient/refractory	pos/pos	<=6.5/ <=3.0	PBSC	CyA+MMF	4 GY
45	m	39	rel	bro	id	IgG	II	del13	1	re-laps/refr./SD	Stable/progredient/refractory	pos/neg	>6.5/ >3.0	bm	other	12 GY
46	m	49	unr	unr	id	IgA	III	nottested	2	PR or better	Stable/progredient/refractory	pos/neg	<=6.5/ <=3.0	PBSC	CyA+MMF	Mel 2x100
47	m	50	rel	bro	id	IgG	III	nottested	1	re-laps/refr./SD	Stable/progredient/refractory	neg/pos	<=6.5/ <=3.0	PBSC	CyA+MMF	4 GY
48	m	58	rel	bro	id	IgG	III	nottested	1	PR or better	VGPR	pos/pos	>6.5/ >3.0	PBSC	CyA+MMF	4 gy
49	m	44	unr	unr	id	IgA	II	del13	1	PR or better	PR	neg/pos	>6.5/ >3.0	PBSC	CyA+MMF	Mel 1 x 140
50	m	51	unr	unr	id	IgG	II	del13	2	PR or better	Stable/progredient/refractory	neg/pos	>6.5/ >3.0	PBSC	CyA+MMF	Mel 1x 140
51	m	56	unr	unr	id	IgA	I	nottested	1	PR or better	VGPR	pos/pos	<=6.5/ <=3.0	PBSC	cyA mono	4 Gy
52	m	51	rel	bro	id	IgA	II	del13	2	PR or better	Stable/progredient/refractory	pos/neg	<=6.5/ <=3.0	PBSC	CyA+MMF	Mel 1x 140
53	f	44	unr	unr	id	IgA	III	unknownrisk	2	PR or better	VGPR	neg/neg	>6.5/ >3.0	PBSC	CyA+MMF	Mel 1x 140
54	m	34	rel	bro	id	IgA	III	nottested	1	PR or better	Stable/progredient/refractory	neg/neg	<=6.5/ <=3.0	bm	CyA+MTX	12 GY
55	m	52	unr	unr	id	IgA	II	unknownrisk	3	PR or better	Stable/progredient/refractory	pos/neg	>6.5/ >3.0	bm	CyA+MMF	2 Gy
56	m	55	unr	unr	id	IgG	II	nottested	1	PR or better	PR	neg/neg	<=6.5/ <=3.0	PBSC	other	8 Gy
57	m	44	unr	unr	id	igD/ non secretory	III	unknownrisk	2	PR or better	PR	pos/neg	<=6.5/ <=3.0	PBSC	CyA+MMF	Mel 2x100

	Gender	Age at Transplantation	unrelated	Donor	HLA	IG Type	Stage first Diagnosis	Genetics	ASCT	BestResponse prior to HSCT	Stage at Transplantation	CMV patient/donor	Cell count 10 ⁶ /kg	Cell source	Immunosupp	MACvsRIC
58	f	52	unr	unr	df	IgG	III	del13	2	PR or better	4	neg/neg	>6.5/ >3.0	PBSC	cyA mono	Mel 2 x 70
59	m	53	unr	unr	id	IgG	III	del13	2	PR or better	Stable/progredient/refractory	neg/pos	>6.5/ >3.0	PBSC	CyA+MMF	4 gy
60	m	37	unr	unr	id	IgG	III	nottested	1	re-laps/refr./SD	Stable/progredient/refractory	neg/neg	>6.5/ >3.0	bm	CyA+MMF	4 Gy
61	m	41	unr	unr	id	IgG	III	del13	1	PR or better	CR	pos/pos	<=6.5/ <=3.0	PBSC	CyA+MMF	4 GY
62	m	67	unr	unr	id	IgG	III	nottested	0	PR or better	VGPR	pos/neg	>6.5/ >3.0	PBSC	CyA+MMF	Mel 2x100
63	m	53	unr	unr	id	IgG	III	nottested	2	re-laps/refr./SD	Stable/progredient/refractory	pos/neg	<=6.5/ <=3.0	bm	CyA+MMF	4 gy
64	m	49	unr	unr	id	IgG	III	nottested	1	PR or better	Stable/progredient/refractory	pos/neg	<=6.5/ <=3.0	PBSC	CyA+MTX	4 gy
65	m	60	unr	unr	df	IgA	III	nottested	2	PR or better	Stable/progredient/refractory	neg/pos	<=6.5/ <=3.0	PBSC	CyA+MMF	4 gy
66	m	58	unr	unr	id	IgA	II	del13	1	PR or better	VGPR	pos/pos	>6.5/ >3.0	bm	cyA mono	4 gy
67	m	48	unr	unr	id	IgG	III	nottested	1	PR or better	PR	pos/neg	>6.5/ >3.0	PBSC	CyA+MMF	4 Gy
68	f	54	unr	unr	df	light chain	III	unknownrisk	3	PR or better	Stable/progredient/refractory	pos/neg	<=6.5/ <=3.0	bm	CyA+MMF	4 gy
69	f	48	rel	sis	id	IgG	III	nottested	1	PR or better	CR	neg/neg	<=6.5/ <=3.0	bm	CyA+MTX	8 gy
70	f	62	unr	unr	id	IgG	III	nottested	2	PR or better	Stable/progredient/refractory	neg/neg	>6.5/ >3.0	PBSC	CyA+MMF	4 GY
71	f	46	rel	sis	id	IgG	II	nottested	2	re-laps/refr./SD	Stable/progredient/refractory	neg/neg	<=6.5/ <=3.0	PBSC	CyA+MTX	4 GY
72	f	53	unr	unr	id	light chain	III	unknownrisk	2	PR or better	Stable/progredient/refractory	neg/neg	<=6.5/ <=3.0	PBSC	other	4 Gy
73	m	44	unr	unr	df	light chain	III	nottested	2	PR or better	Stable/progredient/refractory	pos/neg	<=6.5/ <=3.0	PBSC	CyA+MMF	4 GY
74	m	55	rel	bro	id	IgG	III	nottested	2	re-laps/refr./SD	Stable/progredient/refractory	neg/neg	<=6.5/ <=3.0	PBSC	CyA+MMF	4 GY
75	m	45	rel	bro	id	IgG	III	nottested	1	PR or better	PR	neg/neg	>6.5/ >3.0	PBSC	CyA+MTX	4 GY
76	m	39	unr	unr	id	IgA	III	nottested	2	PR or better	Stable/progredient/refractory	pos/pos	<=6.5/ <=3.0	bm	other	8 GY

	Gender	Age at Transplantation	unrelated/re	Donor	HLA	IG Type	Stage first Diagnosis	Genetics	ASCT	BestResponse prior to HSCT	Stage at Transplantation	CMV patient/donor	Cell count 10 ⁶ /kg	Cell source	Immunosupp	MACvsRIC
77	f	45	rel	bro	id	light chain	III	nottested	1	re-laps/refr./SD	Stable/progredient/refractory	neg/neg	<=6.5/ <=3.0	bm	CyA+MTX	Busulfan 4x75
78	m	45	rel	bro	id	light chain	III	nottested	1	PR or better	Stable/progredient/refractory	pos/pos	>6.5/ >3.0	bm	other	12 gy

Legende zu Tab.9

m	=	male
f	=	female
unr	=	unrelated
rel	=	related
bro	=	brother
sis	=	sister
id	=	ident
dif	=	different
del13	=	deletion 13
no	=	no deletion 13
PR (or better)	=	partial remission (or better)
relaps/refr./SD	=	Relaps/refractory/stable disease
neg	=	negative
pos	=	positive

4.3 Analysen zum progressionsfreien- und Gesamtüberleben

Die Ergebnisse der univariaten Analyse werden in Tabelle 10 im Überblick vorgestellt. Tabelle 13 gibt die Ergebnisse der multivariaten Analyse wieder.

4.3.1 Analyse der Risikofaktoren

Das Alter der Patienten stellt in unserer Untersuchung keinen Risikofaktor für das Outcome nach allo-HSCT dar (Alter ≥ 50 Jahre: OS: HR= 0,632; p= 0,117; PFS: HR= 0,769; p= 0,339 und Alter ≥ 55 Jahre: OS: HR= 1,119; p= 0,728; PFS: HR= 0,769; p= 0,449).

Der Karnofsky-Index war bei 32 Patienten dokumentiert, allerdings zeigte sich innerhalb dieser Subgruppe keine Relevanz.

Das Geschlecht der Patienten zeigte sich nicht als prognostisch wichtiger Faktor nach Transplantation (OS: p=0,737; PFS: p=0,490).

Die meisten unserer Patienten hatten ein multiples Myelom vom IgG Subtyp. Uns zeigte sich bei Einzelanalyse der Subtypen und bei Analyse von IgG versus alle anderen Myelomsubtypen kein Einfluss auf das Outcome (OS: HR=1,17; p=0,581; PFS: HR=1,138; p=0,628) erstaunlicherweise auch nicht für das Leichtkettenmyelom.

Sehr viele unserer Patienten befanden sich zur Erstdiagnose im Stadium III nach Salmon und Durie. Für dieses Stadium zeigte sich ein Trend zu schlechterem Gesamtüberleben (p=0,087; PFS=0,143). Dieses Ergebnis bestätigte sich sowohl in univariater- (p=0,091; PFS=0,145), als auch in multivariater Analyse (p=0,021).

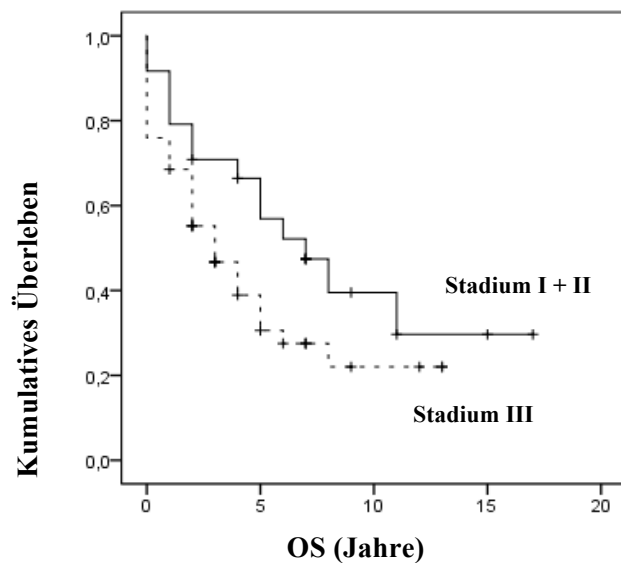


Abb. (Abbildung) 1:

OS – Stadium Erstdiagnose

Ergebnisse von zytogenetischen Untersuchungen gemäß dem Standard dieser Zeit bezüglich dem Vorliegen einer Deletion 13q waren bei 47 Patienten verfügbar und zeigten keine Bedeutung für das Outcome (OS: $p=0,918$; PFS: $p=0,148$; univariate Analyse: OS: $HR=1,03$; PFS: $HR=0,672$).

Bei Analyse der Anzahl der autologen Stammzelltransplantationen vor allo-HSCT zeigte sich eine oder mehr vorangegangene auto-SCT vor der allo-Transplantation als deutlich negativ prädiktiver Wert für das Outcome nach allogener Transplantation (OS: $p<0,001$; PFS: $p<0,001$). Dieses Ergebnis bestätigte sich sowohl in univariater- (OS: $HR=2,801$; $p<0,001$; PFS: $HR=2,762$; $p<0,001$) als auch in multivariater Analyse als unabhängiger Risikofaktor und zwar sowohl für das progressionsfreie- als auch für das Gesamtüberleben (OS: $HR=2,809$; $p=0,001$; PFS: $HR=2,890$; $p<0,001$) nach allo-HSCT.

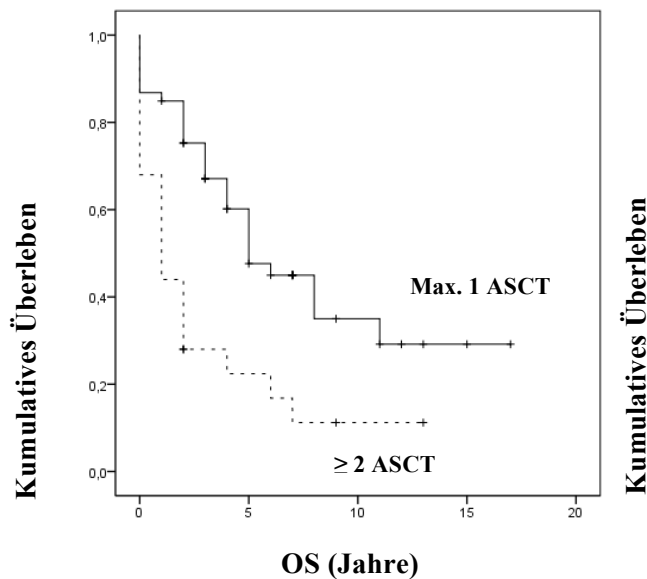


Abb. 2:
OS – Anzahl der ASCT

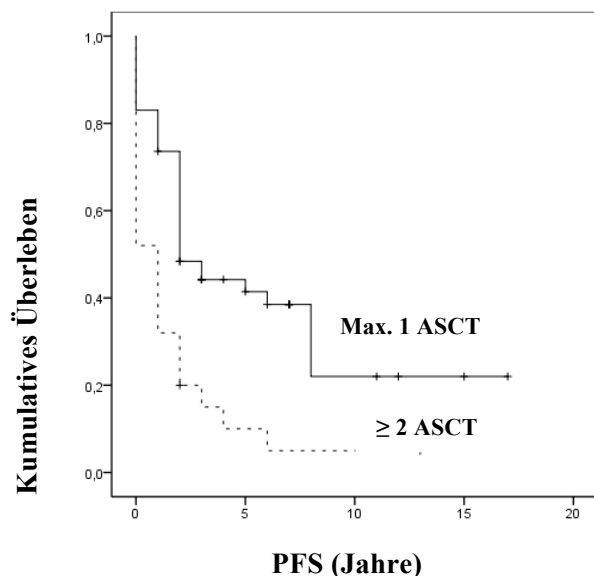


Abb. 3:
PFS – Anzahl der ASCT

Auch das Überleben nach der ersten autologen Transplantation war nicht länger, wenn die Patienten eine zweite autologe Transplantation vor der allogenen Transplantation erhalten hatten.

Vermutlich war das schlechtere OS nach Tandem ASCT durch die aggressivere Erkrankung der Patienten bedingt, die nach Tandem ASCT rezidierten. Dennoch gab es überraschenderweise keinen Unterschied in den Todesursachen zwischen beiden Gruppen. Sowohl die Rate an Patienten, die im Rezidiv (34% vs 28%) verstarben, als auch die Rate der NRM (24% vs 14%) war zwischen der Gruppe der einmalig autolog Transplantierten sowie der Gruppe der Tandem autolog Transplantierten vergleichbar.

In unserer Analyse war der Unterschied im Outcome für chemosensitive Patienten nicht signifikant (OS: $p=0,264$; PFS: $p=0,552$). Dies zeigte sich in univariater Analyse (OS: $HR=1,462$; $p=0,266$; PFS: $HR=1,250$; $p=0,507$). Lediglich ein Trend für besseres Outcome nach HSCT bei chemosensitiven Patienten ist erkennbar. Im Folgenden sind die Kaplan-Meier-Kurven dieser Teilanalyse dargestellt:

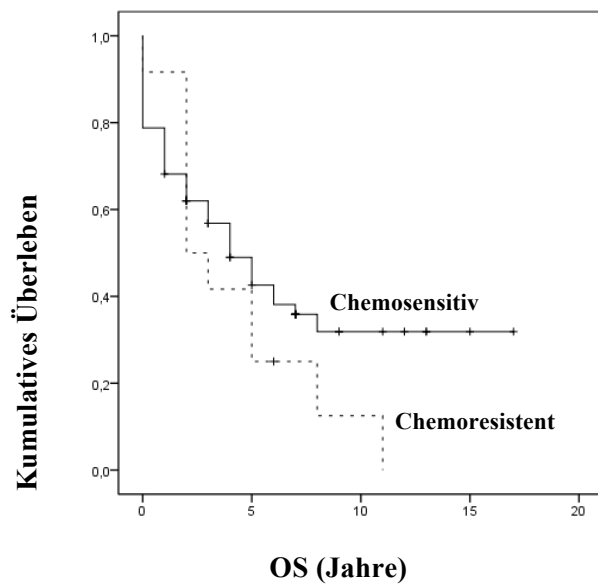


Abb. 4:
OS – Chemoempfindlichkeit

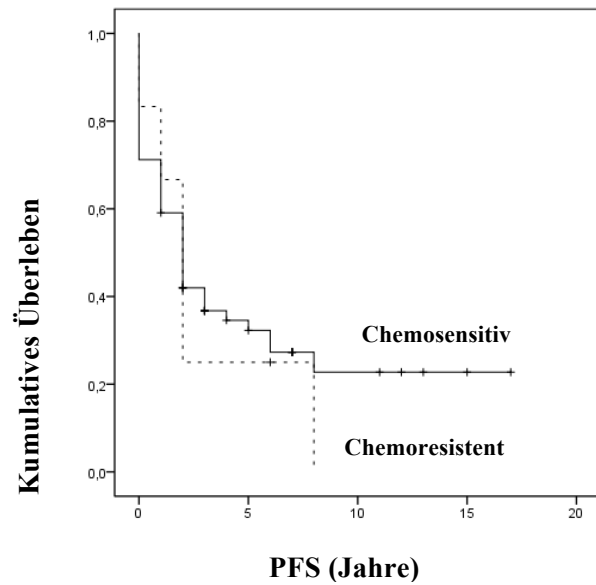


Abb. 5:
PFS – Chemoempfindlichkeit

Da in der Patientengruppe, die nur eine autologe Transplantation erhalten haben, auch solche ohne Rezidiv vor der allogenen Transplantation eingeschlossen sind, wurde die Chemosensitivität nach Anzahl der autologen Transplantation vor allogener Transplantation ausgewertet. Auch hier waren die Unterschiede nicht signifikant (OS: $p=0,187$; PFS: $p=0,370$). Nach mehr als 5 Jahren hatten Patienten mit chemosensitiver Erkrankung ein besseres Gesamt- und progressionfreiem Überleben sofern sie sich vor allo-HSCT maximal eine autologe Transplantation hatten, und erreichen ein vielversprechendes Plateau und bemerkenswert langes Überleben.

Maximal eine ASCT

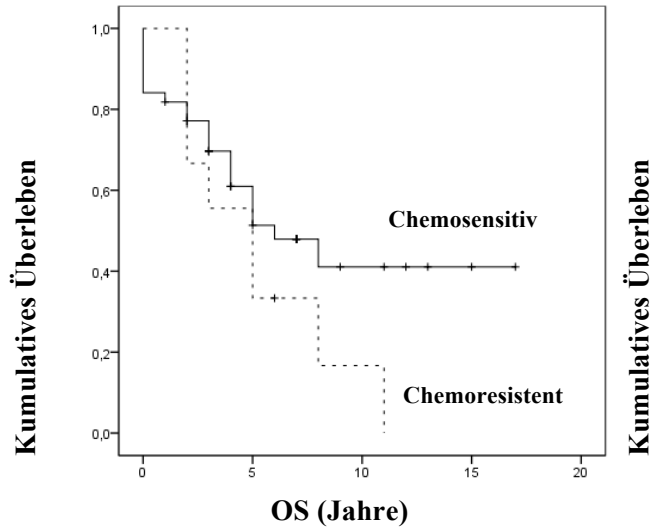


Abb. 6:
OS – Chemoempfindlichkeit
- Anzahl der ASCT (1)

≥ Zwei ASCT

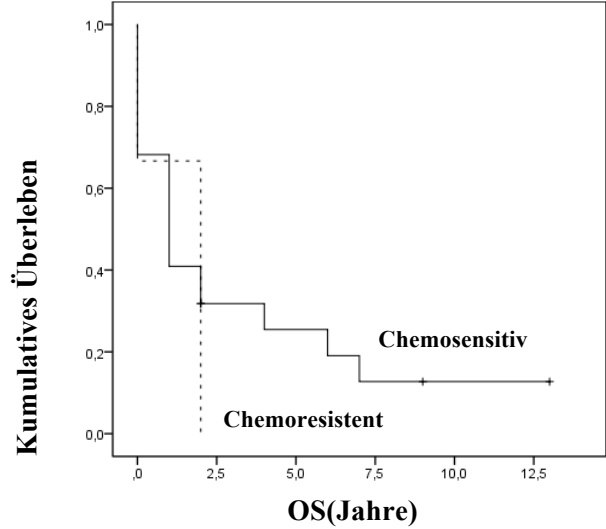


Abb. 7:
OS – Chemoempfindlichkeit
- Anzahl der ASCT (2)

Maximal Eine ASCT

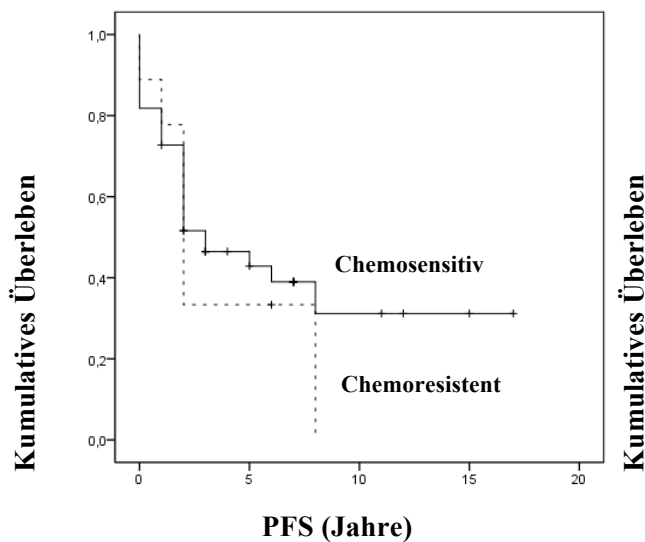


Abb. 8:
PFS – Chemoempfindlichkeit
- Anzahl der ASCT (3)

≥ Zwei ASCT

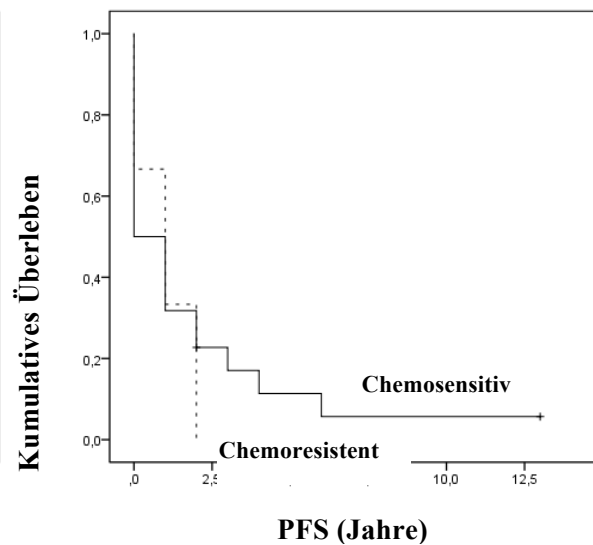


Abb. 9:
PFS – Chemoempfindlichkeit
- Anzahl der ASCT (4)

Erreichten Patienten nicht zumindest eine partielle Remission vor Transplantation, bedeutete dies sowohl ein reduziertes Gesamtüberleben ($p=0,001$) als auch reduziertes progressionsfreies Überleben ($p=0,002$). Die Relevanz dieser Beobachtung zeigte sich in univariater Analyse (OS: HR= 2,410; $p=0,002$; PFS: HR=2,304; $p=0,002$). In multivariater Analyse war der Unterschied nicht signifikant.

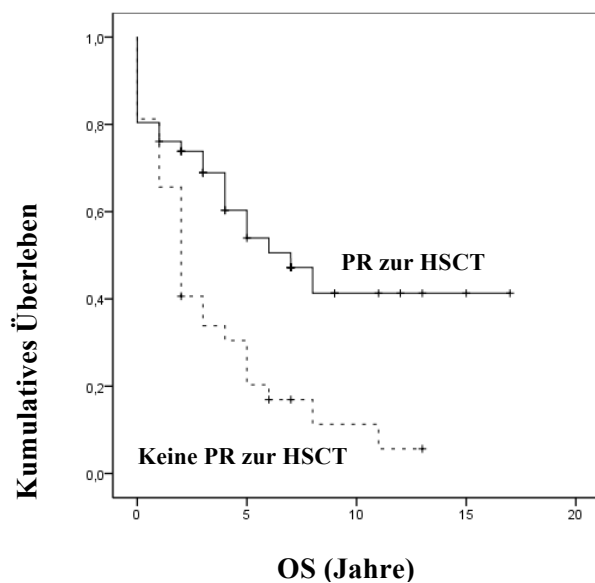


Abb. 10:

OS – Remissionsstatus zur HSCT

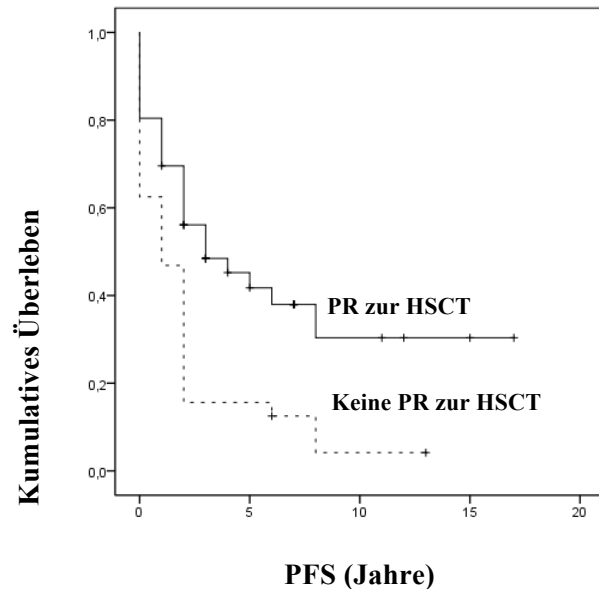


Abb. 11:

PFS – Remissionsstatus zur HSCT

Nach ≥ 2 autologen Transplantationen erbrachte auch ein guter Remissionsstatus (erreichte partielle Remission oder besser) kein besseres Outcome der allogenen Transplantation mehr.

\geq Zwei ASCT

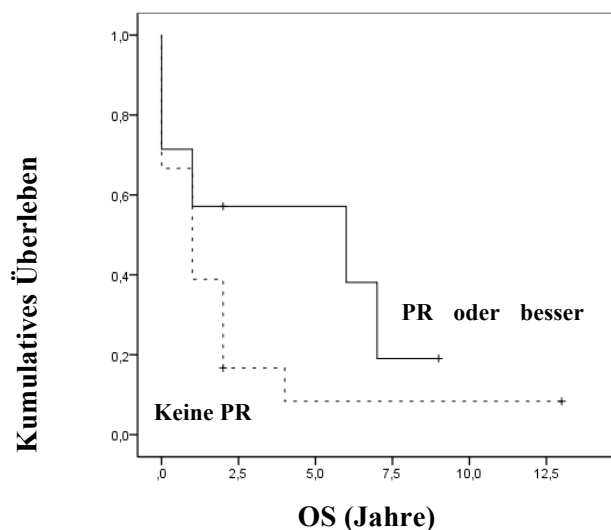


Abb. 12:

*OS – Remissionsstatus
– Zahl der ASCT (1)*

\geq Zwei ASCT

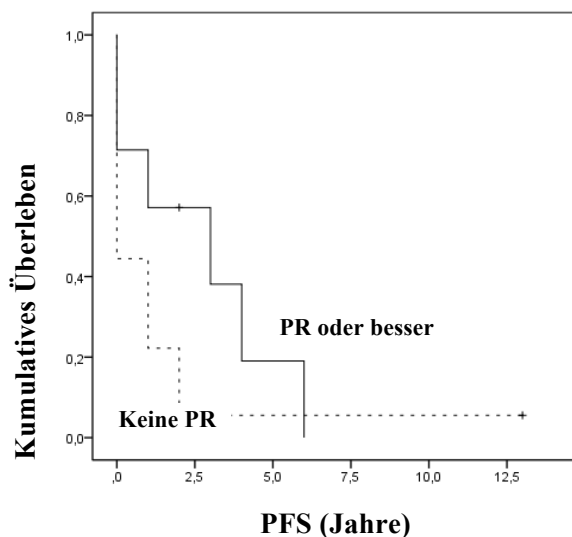


Abb. 13:

*PFS – Remissionsstatus
– Zahl der ASCT (2)*

Hingegen war das Gesamt- und progressionsfreie Überleben besser, wenn die Patienten, die nicht oder nur einmal autolog transplantiert wurden, zumindest eine partielle Remission erreicht hatten (OS: $p=0,030$; PFS: $p=0,027$).

Maximal Eine ASCT

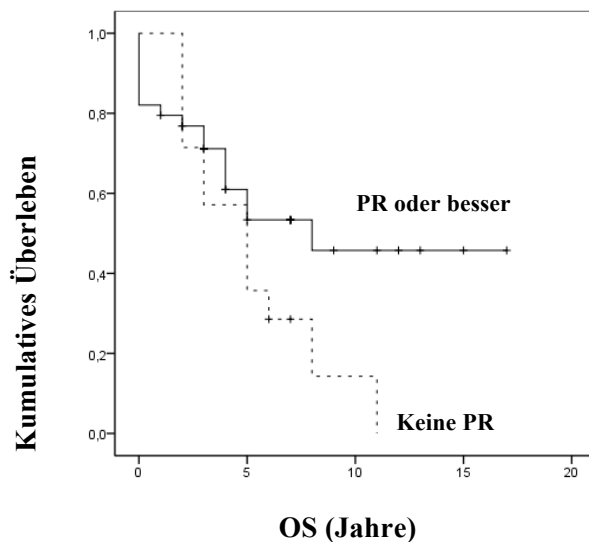


Abb. 14:

OS – Remissionsstatus
– Zahl der ASCT (3)

Maximal Eine ASCT

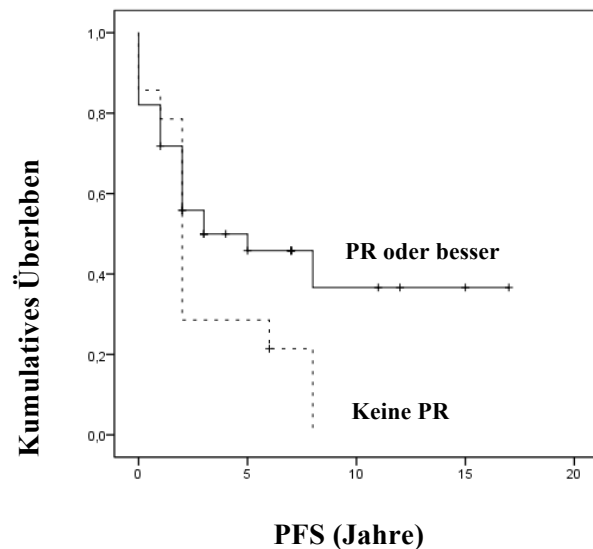


Abb. 15:

PFS – Remissionsstatus
– Zahl der ASCT (4)

Die besseren Ergebnisse bei Patienten, die sich maximal einer autologen Transplantation unterzogen, legen die Vermutung nahe, dass zwei autologe Transplantationen vor allo-HSCT selbst bei Patienten mit chemosensitiver Erkrankung und gutem Remissionstatus vor allogener Transplantation nachteilig sind. Mehr als eine autologe Transplantation vor allogener Transplantation scheint keinen Vorteil zu bringen.

Auch Bortezomib, das bei 16 Patienten vor Transplantation eingesetzt wurde, zeigte keine Auswirkung auf das Gesamtüberleben ($p=0,934$; univariate Analyse: $HR=1,068$; $p=0,867$) und das progressionsfreie Überleben ($p=0,974$; univariate Analyse: $HR=1,019$; $p=0,957$).

In unserer Analyse war die Zeit zwischen letzter ASCT und allo-HSCT ein möglicher Risikofaktor ($> sechs Monate$: OS: $p=0,095$; PFS: $p=0,040$; $>10 Monate$ (median): OS: $p=0,010$; PFS: $p=0,001$). Diese Ergebnisse stellten sich in univariater Analyse ($>6 Monate$: OS: $HR=1,621$; $p=0,099$; PFS: $HR=1,745$; $p=0,042$; $>10 Monate$: OS: $HR=2,092$; $p=0,012$; PFS: $HR=2,469$; $p=0,001$) dar. Zusammenfassend steigt das Risiko, je mehr Zeit von der letzten vorhergehenden auto-SCT bis zur allo-HSCT vergeht. Dieser Effekt war unabhängig von der

Anzahl an Vortherapien, auch der Anzahl autologer Transplantationen vor allo-HSCT, wie aus der multivariaten Analyse hervorging. Vermutlich verbesserten die a priori geplanten auto-allo Tandemtransplantationen das Abschneiden der Patienten mit kurzem Intervall.

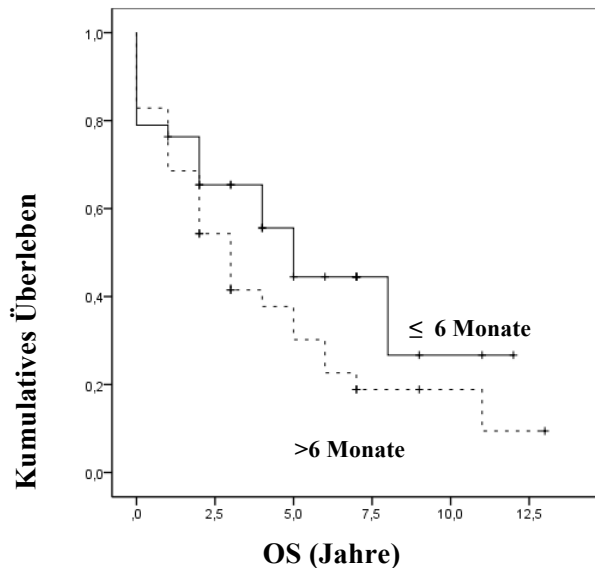


Abb. 16:
OS – HSCT > 6 Monate nach ASCT

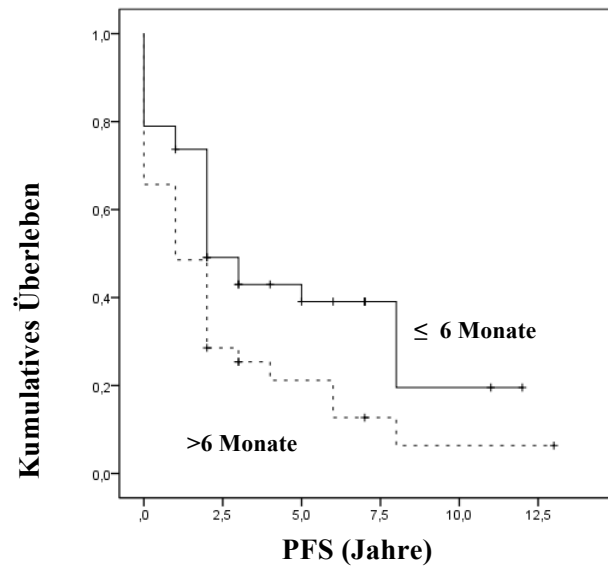


Abb. 17:
PFS – HSCT > 6 Monate nach ASCT

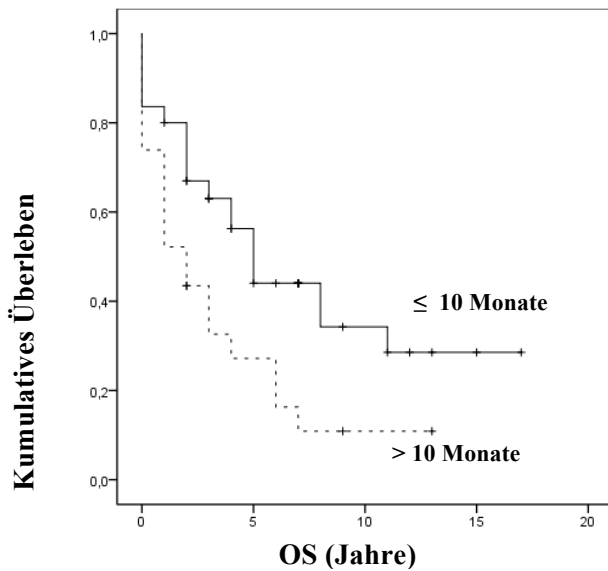


Abb. 18:
OS – HSCT > 10 Monate nach ASCT

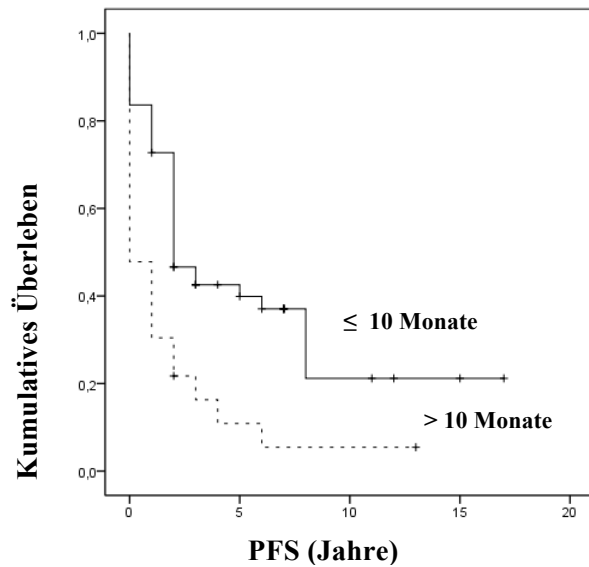


Abb. 19:
PFS – HSCT > 10 Monate nach ASCT

4.3.2 Analyse des Transplantationssettings

Die Charakteristika der allogenen Stammzelltransplantation sind in Tabelle 8 zusammengefasst. Die Ergebnisse der univariaten Analyse werden in Tabelle 10 vorgestellt. Die Ergebnisse der multivariaten Analyse werden in Tabelle 13 zusammengefasst.

Patienten mit HLA-identem, verwandtem Spender zeigten im Vergleich zu Patienten mit nicht-verwandten Spendern im Trend, wenn auch statistisch nicht signifikant, ein besseres Outcome nach Transplantation (OS: $p=0,241$; HR= 1,422; $p=0,235$; PFS: $p=0,723$; HR= 1,164; $p=0,579$).

In unserer Analyse hatte auch die Geschlechterkonstellation von Patient und Spender keinen Einfluss auf das Outcome der Transplantation (OS: $p=0,796$; HR= 1,086; $p=0,780$; PFS: $p=0,741$; HR= 0,979; $p=0,941$).

Als weitere Variablen wurden CMV-Status von Patient und Spender (OS: $p=0,277$; HR= 1,375; $p=0,272$; PFS: $p=0,232$; HR= 1,414; $p=0,201$), Knochenmark oder peripheres Blut als Stammzellquelle (OS: $p=0,246$; HR= 1,531; $p=0,240$; PFS: $p=0,367$; HR= 1,479; $p=0,264$), der Zeitraum der Transplantation (OS: $p=0,506$; HR= 0,867; $p=0,629$; PFS: $p=0,151$; HR= 0,716; $p=0,226$), Alter der Spender (Medianes Alter 40 Jahre) untersucht, keine der Variablen hatte einen signifikanten Einfluss auf progressionsfreies- oder Gesamtüberleben. Die Zeiträume, in der die allo-HSCT stattgefunden hatte, teilten wir zunächst ein in verschiedene Gruppen: 1994-1998, 1999-2004 und Transplantation seit 2005. Zwar zeigte sich uns zunächst ein Trend hin zu besserem Outcome bei Patienten, die zwischen 1994-1998 allogene transplantiert wurden, doch bei möglichem Bias wegen kleiner Fallzahlen in dieser Gruppe (8 vs 47 vs 23 Patienten) schufen wir bessere Vergleichsgruppen. Die mediane Anzahl transplantierte Zellen war $6,5 \times 10^6$ CD34⁺-Zellen oder $>3 \times 10^8$ mononukleäre Zellen (MNC) pro Kilogramm (kg) Körpergewicht (BW). 39 Patienten erhielten die höhere Zellzahl ohne einen signifikanten Outcomevorteil (OS: $p=0,083$; HR= 1,626; $p=0,095$; PFS: $p=0,115$; HR= 1,437; $p=0,176$). Hingegen überlebten 30 Patienten, die ein größeres Zelltransplantat - festgelegt als doppelter Mindestbedarf von zweimal 5×10^6 CD34⁺-Zellen - erhielten ($\geq 10^7$ CD34⁺-Zellen bzw. $\geq 3,0 \times 10^8$ Mononukleäre Zellen pro kg/BW) signifikant besser (OS: $p=0,034$; HR= 1,888; $p=0,047$; PFS: $p=0,020$; HR= 1,822; $p=0,040$). Die Stammzellquelle spielte dabei wie oben erwähnt keine Rolle.

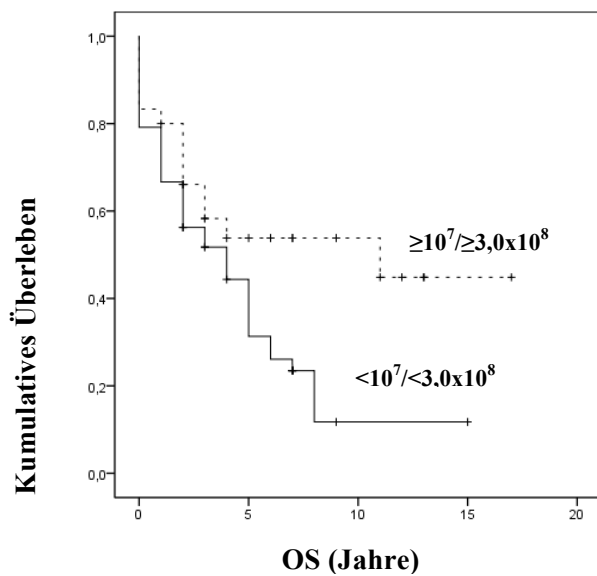


Abb. 20:

OS – Transplantatgröße

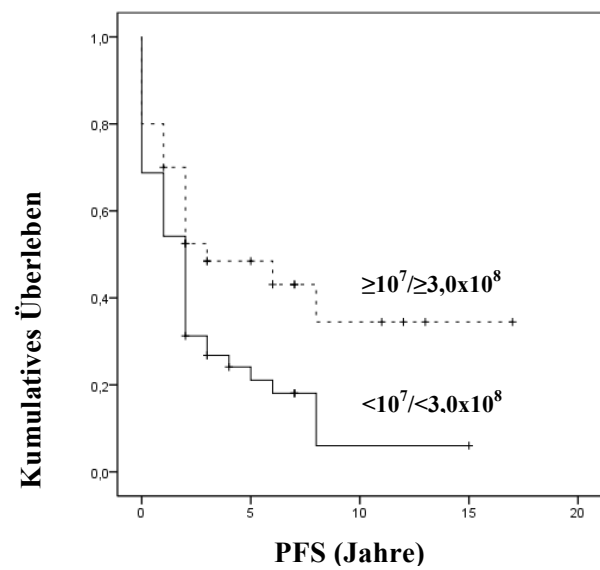


Abb. 21:

PFS – Transplantatgröße

Die Konditionierung zur allo-HSCT stellt ein zentrales Diskussionsthema dar; gutes Ansprechen nach myeloablativer Konditionierung mit hoher therapieassoziierte Mortalität (TRM) steht der dosisreduzierten Konditionierung mit geringerer TRM gegenüber, allerdings auf Kosten einer erhöhten Rezidivrate.

Unsere Untersuchungen ergaben zum einen zwischen Patienten, die Melphalan 140mg/m^2 ($n=23$) einmalig bzw. Melphalan 100mg/m^2 ($n=17$) an zwei aufeinander folgenden Tagen erhielten, keinen Unterschied (OS: $p=0,549$; PFS: $p=0,656$).

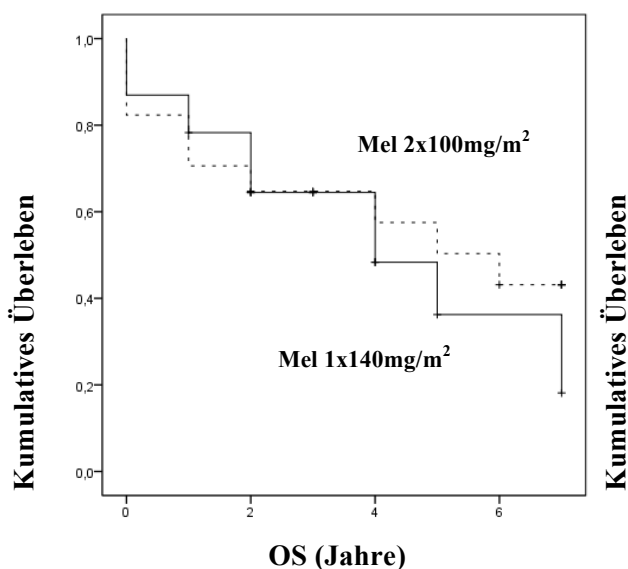


Abb. 22:

OS – Melphalan zur Konditionierung

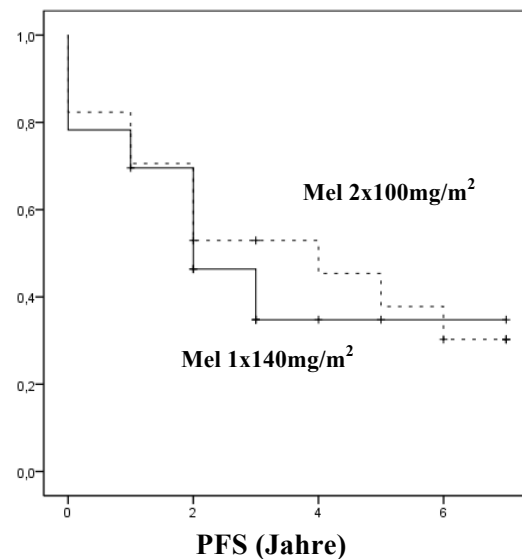


Abb. 23:

54 *PFS – Melphalan zur Konditionierung*

Ebenso zeigte sich kein Unterschied im Outcome zwischen den Patienten, die Melphalan erhielten oder myeloablativ mit 8-12 Gray bestrahlt wurden (OS: $p=0,673$; PFS: $p=0,938$).

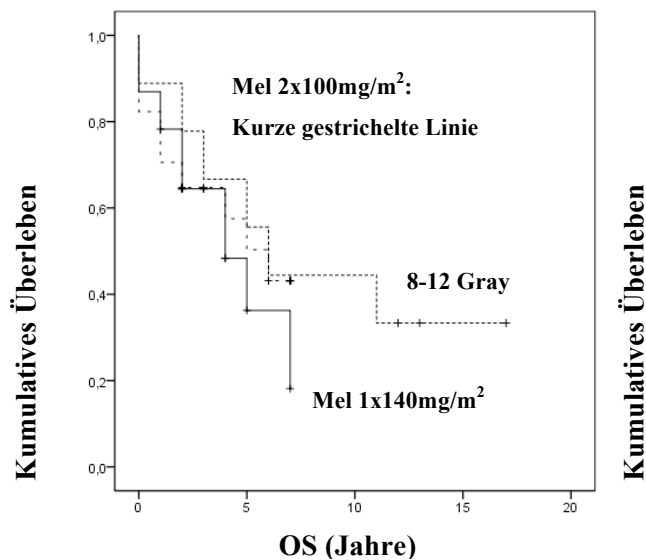


Abb. 24:

OS – Melphalan zur Konditionierung - versus 8-12 Gray

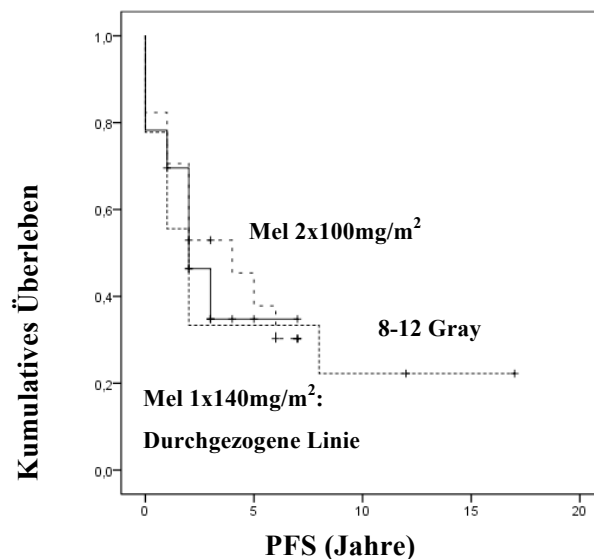


Abb. 25:

PFS – Melphalan zur Konditionierung - versus 8-12 Gray

Eindrucksvoll hingegen zeigte sich ein statistisch signifikant verkürztes OS ($p=0,005$) und PFS ($p=0,011$) nach dosisreduzierter Konditionierung (4 Gy) im Vergleich zu myeloablativer Konditionierung vor allo-HSCT. Auch durch den Karnofsky-Index (sofern dieser in unserem Patientengut evaluabel war) konnte diese Beobachtung nicht erklärt werden. RIC bestätigte sich sowohl in univariater Analyse (OS: HR= 2,107; $p=0,009$; PFS: HR= 1,932; $p= 0,015$) als auch in multivariater Analyse als unabhängiger Risikofaktor sowohl für das Gesamt- als auch das progressionsfreie Überleben (OS: HR=2,004; $p=0,022$; PFS: HR= 2,035; $p= 0,010$).

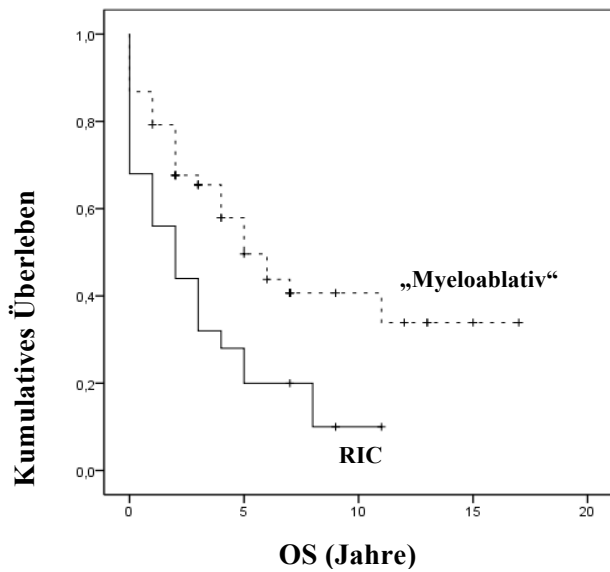


Abb. 26:
OS – „Myeloablative“ vs. RIC

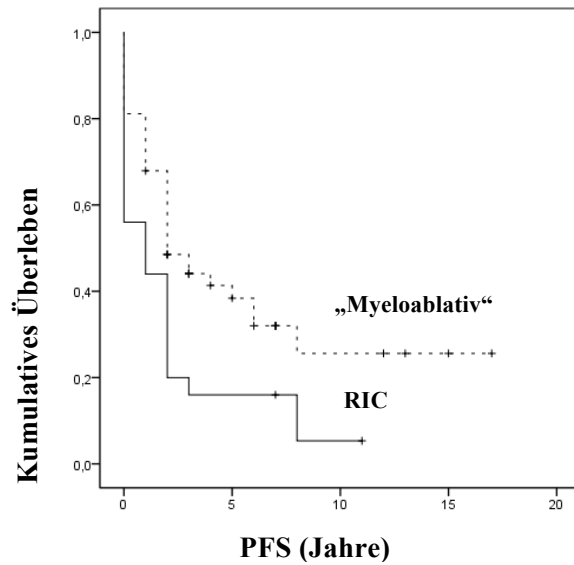


Abb. 27:
PFS – „Myeloablative“ vs. RIC

Selbst bei Patienten mit PR oder besser war RIC schlechter als eine myeloablative Konditionierung. Bei Patienten ohne Remission überlebte kein Patient nach RIC-Konditionierung.

PR oder besser

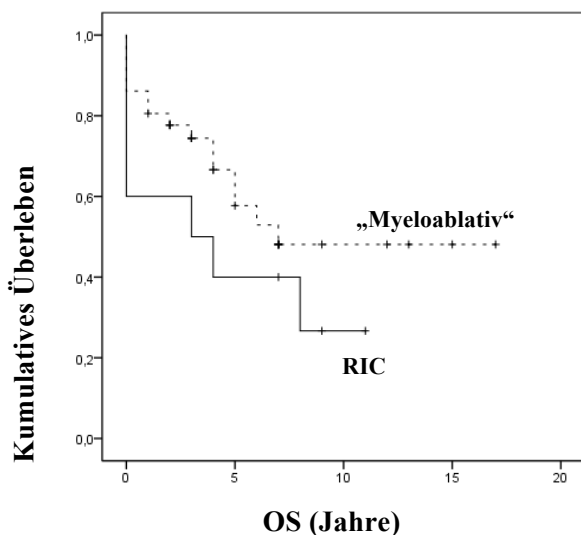


Abb. 28:
OS – „Myeloablative“ vs. RIC
- Remissionsstatus vor allo-HSCT(1)

PR oder besser

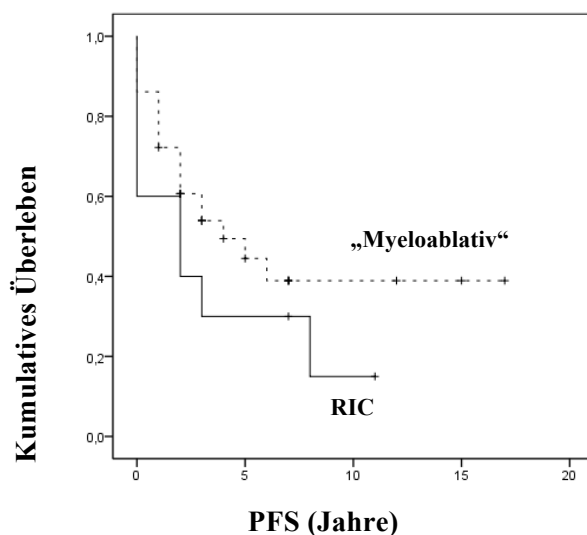


Abb. 29:
PFS – „Myeloablative“ vs. RIC
- Remissionsstatus vor allo-HSCT(2)

Keine PR

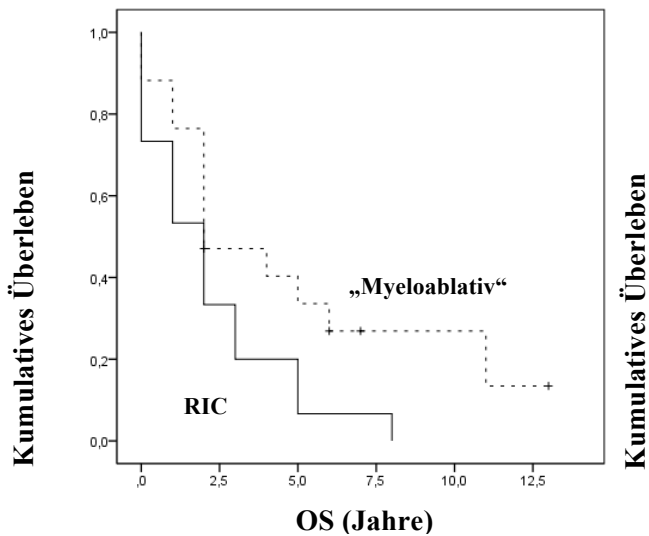


Abb. 30:

OS – „Myeloablativ“ vs. RIC

- Remissionsstatus vor allo-HSCT(3)

Keine PR

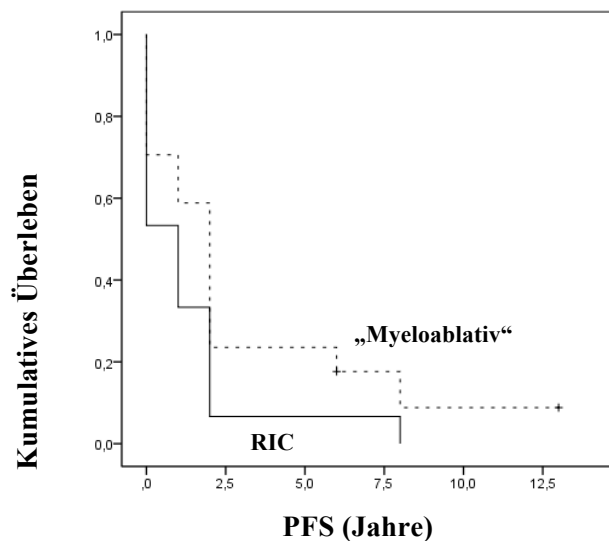


Abb. 31:

PFS – „Myeloablativ“ vs. RIC

- Remissionsstatus vor allo-HSCT(4)

Besonders Patienten, die mehr als eine auto-SCT vor allo-RIC-SCT hatten, zeigten ein sehr schlechtes Outcome. In 7 von acht Fällen starben sie an einem Rezidiv/ im Progress.

Die RIC-SCT zeigt sich in unserem Patientenkollektiv als unabhängiger Risikofaktor, besonders für stark vorbehandelte Patienten und/ oder niedrigem Remissionsstatus vor allogener Transplantation.

Zur besseren Veranschaulichung gibt Tab. 10 eine Übersicht über die aufgeführten Ergebnisse der univariaten Analyse.

Dabei bezieht sich eine Hazard-Ratio von 1,0 auf die ausgewählte Gruppe.

Tab. 10: Univariate Analyse des OS und PFS

Variable	OS			PFS	
	No*	Hazard	p(LogRank)	Hazard	p(LogRank)
Female	23/78	.897	.737	.812	.490
Age \geq 50y	41/78	.632	.107	.769	.297
Age \geq 55y	22/78	1.119	.658	.789	.345
Stadium ED >II	54/78	1.715	.087	1.534	.143
Subtype other than IgG	41/78	1.17	.532	1.138	.866
Del.13q positive	32/46	1.03	.918	.672	.148
Velcade prior to allogeneic Tx	16/78	1.068	.934	1.019	.974
>1 ASCT prior to allo-Tx	25/78	2.801	<.001	2.762	<.001
HSCT>6month after last ASCT	35/73	1.621	.095	1.748	.040
HSCT>10month after last ASCT	23/73	2.092	.010	2.469	.001
Chemoresistance (no PR)	12/78	1.462	.264	1.25	.552
No PR at time of Tx	32/78	2.41	.001	2.304	.002
Tx period 01/94-06/03 vs. 07/03-09/09	39/39	0.867	.506	.716	.151
Recipient CMV positive	33/78	1.375	.277	1.414	.232
Recipient/ Donor sex different	28/78	1.086	.796	.979	.741
Unrelated donor	48/78	1.422	.241	1.164	.723
Stem cell source bm vs PBSC	18/78	1.531	.246	1.479	.367
High cell count /kg BW (CD34+ >6.5x10 ⁶ / NC >3.0x10 ⁸)	39/78	1.626	.083	1.437	.115
High cell count /kg BW (CD34+ >10 ⁷ / NC >3.0x10 ⁸)	30/78	1.888	.034	1.822	.020
“Myeloablative” vs. RIC	53/78	2.107	.005	1.932	.011
Immunosuppression other than CyA/MMF	25/78	0.993	.994	1.092	.914

*Fälle pro Gesamtzahl

Tab. 11: Analyse der NRM

Variable	Verteilung	NRM (absolut)/von Gesamt	p-Wert (Chi-Quadrat)
Geschlecht	männlich	15/55	n.s.
	Weiblich	4/23	
Alter	≥ 50 Jahre	11/41	n.s.
	<50 Jahre	8/37	
	≥ 55 Jahre	5/22	n.s.
	<55 Jahre	14/56	
Stadium	I oder II	5/24	n.s.
	III	14/54	
Ig Subtyp	IgG	8/37	n.s.
	IgA	5/22	
	IgD/ nicht sekretorisch	1/2	
	Leichtketten	5/17	
Genetik	del13q	10/32	n.s.
	andere / kein Nachweis	9/52	
Velcade vor TX	Ja	4/16	n.s.
	Nein	15/62	
ASCT vor HSCT	0 und 1	12/53	n.s.
	≥ 2	7/25	
Zeitraumen	HSCT > 6 Mo nach ASCT	6/35	,030
	HSCT ≤ 6 Mo nach ASCT	11/38	
	HSCT > 10 Mo nach ASCT	4/23	
	HSCT ≤ 10 Mo nach ASCT	13/50	
Chemosensitivität	Chemosensitiv	17/66	n.s.
	Chemoresistent (keine PR)	2/12	
Status zur TX	PR	12/46	,033
	Keine PR	7/32	
Zeitraum	01/94-06/03	8/39	,043
	07/03-09/09	11/39	
CMV Status	Empfänger CMV positiv	7/33	n.s.
	Empfänger CMV negativ	12/45	
Geschlechterkonstellation Empfänger/Spender	Geschlecht different	7/28	n.s.
	Geschlecht ident	12/50	
Spender	Brüder	6/30	n.s.
	Schwestern	0	
	Nicht verwandt	13/48	
HLA	Ident	17/69	n.s.
	different	2/9	
Zellzahl	CD34+ >6,5x10 ⁶ / NC >3x10 ⁸	8/39	n.s.
	CD34+ <6,5x10 ⁶ / NC <3x10 ⁸	11/39	
	CD34+ >10 ⁷ / NC >3,0x10 ⁸	6/30	n.s.
	CD34+ <10 ⁷ / NC <3,0x10 ⁸	13/48	
Konditionierung	MAC	12/53	n.s.
	RIC	7/25	
Immunsupp	CyA/MMF	12/53	n.s.
	Andere	7/25	

In Anbetracht der Diskrepanz unserer Ergebnisse zu der in der Literatur berichteten hohen Transplantations-assoziierten Mortalität haben wir die Ergebnisse der nicht-progressionsbedingten Mortalität (NRM) bezüglich der Risikofaktoren ausgewertet (Tab. 11). Lediglich der Remissionsstatus zum Zeitpunkt der Transplantation, das Zeitintervall von autologer zu allogener Transplantation und der Jahreszeitraum der Transplantation hatten einen Einfluß auf die NRM, wobei überraschenderweise die früherem Jahre besser abschnitten.

4.4 Status nach allogener Stammzelltransplantation

Nach den IMWG Kriterien erreichten nach allo-HSCT 34 Patienten eine *sCR, 21 eine CR, 13 eine VGPR, einer eine PR, 2 eine SD, 2 verblieben im Progress. Leider verstarben 5 der Patienten kurz nach der Transplantation auf Grund früher therapieassoziiierter Mortalität; insgesamt 73 Patienten nach allo-HSCT wurden nachuntersucht. Von den Verbliebenen erreichten 68 (93,2%) mindestens eine VGPR, und 55 (75,3%) Patienten erreichten sogar eine CR (dabei waren die Kriterien für eine *sCR nicht für alle Patienten evaluierbar).

Patienten, die eine CR oder sogar *sCR erreichten, zeigten ein gutes OS mit Überlebensplateau. Die *sCR zeigte keine wesentliche Prognoseverbesserung im Vergleich zur CR. Patienten mit VGPR zeigten im Vergleich dazu ein deutlich schlechteres Gesamtüberleben.

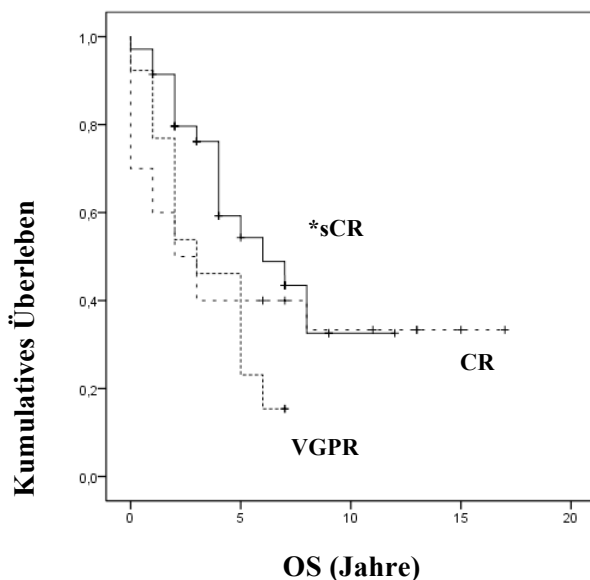


Abb. 32:
OS – Status nach allo-HSCT

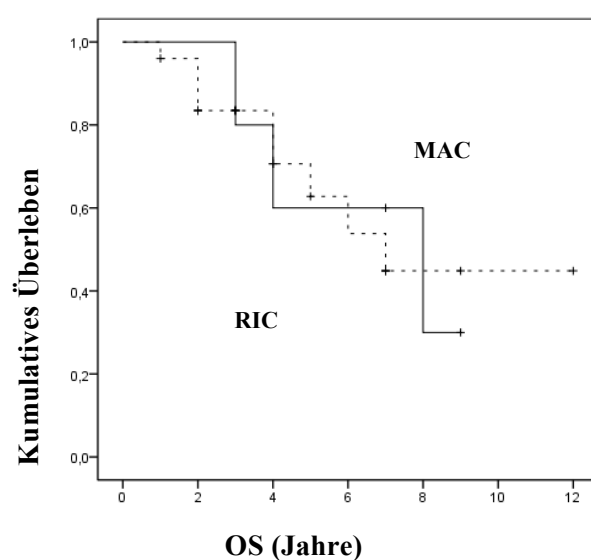


Abb. 33:
OS – Status nach allo-HSCT
- CR oder *sCR

Das Outcome nach dosisreduzierter Konditionierung war deutlich reduziert mit im Vergleich zu „myeloablativer“ Konditionierung geringerer CR-Rate.

In den meisten Fällen war die Immunfixation nach Transplantation negativ (n=55), in 18 Fällen positiv, selten fehlte diese Untersuchung auch (n=5, durch Tod der Patienten vor Staging).

Eine aGvHD tauchte in unserer Studie bei 47 Patienten auf. Eine behandlungsbedürftige chronische GvHD entwickelten 18 Patienten im Verlauf nach Transplantation, davon verlief die Erkrankung in 9 Fällen klinisch dokumentiert eher limitiert und in den anderen 9 Fällen mit deutlicheren Einschränkungen. Tab. 12 dient dem besseren Überblick über diese Zahlen.

Tab. 12: Status nach allo-HSCT

	no	%
Status after HSCT		
*sCR	34	43.6
CR	21	26.9
VGPR	13	16.7
PR	1	1.3
SD	2	2.6
Progress	2	2.6
Death	5	6.4
Immunofixation		
Negative	55	70.5
Positive	18	23.1
Missing(death)	5	6.4
aGvHD y/n	47/30	60.3/38.5
cGvHD y/n	18/59	23.4/76.6

sCR* = sCR ohne Immunhistochemie/ Immunfluoreszenzbefund.

4.5 Abschließende Patientenkontrolle

Zum Zeitpunkt des letzten Patientenkontakts befanden sich 35 Patienten in CR, zwei in VGPR, zwei in PR, einer in SD und 32 befanden sich leider in Progress bzw. waren refraktär. Fünf verstarben sehr früh nach der ersten Transplantation, einer verstarb sehr früh nach der zweiten Transplantation.

4.6 Todesursachen

Die Gesamtmortalität lag bei 64,1%. Todesursachen sind in Tab. 13 zusammen gefasst.

Die früher häufig beobachtete hohe therapieassoziierte Mortalität zeigte sich in unserem Kollektiv nur bedingt. An Tag 100 zeigte sich uns eine TRM von 9%, nach zwei Jahren von 19,3%.

Wir beobachteten eine Gesamt-NRM von 24,4%. Darunter zwei (2,6%) Patienten, die auf Grund eines Sekundärmalignoms verstarben. 17 (21,8%) verstarben an Infektion/Sepsis, darunter 7 assoziiert mit akuter GvHD und 5 assoziiert mit chronischer GvHD.

Die NRM-Rate korreliert nicht mit dem Stadium bei Erstdiagnose, der Anzahl der vorangegangenen autologen Transplantationen, der Größe des Transplantats oder dem Konditionierungsregime (RIC-SCT vs MAC-SCT: 28,0% versus 22,6%).

Mit 39,7% (also 2/3 der Todesfälle) ist die häufigste Todesursache nach allo-HSCT die Rezidiv-/progressbedingte Mortalität. In der Gruppe der Patienten, die unter dosisreduziertem Regime allogenen stammzelltransplantiert wurden, verzeichneten wir somit eine höhere Rezidiv bedingte Mortalität (60,0% versus 20,8%) im Vergleich zu Patienten nach MAC-SCT als Ursache für die schlechtere Prognose. Dies macht eine Patientenselektion als Ursache für das schlechtere Gesamtergebnis dieser Gruppe unwahrscheinlich. Vielmehr scheint die höhere Rezidiv Wahrscheinlichkeit nach RIC zum tragen zu kommen, während die vorbeschriebene höhere TRM nach MAC einer verbesserten supportiven Therapie zugänglich erscheint.

Tab. 13: Todesursachen

	no	%
Relapse/ Progression	31	39.7
- RIC-SCT		60.0
- MAC-SCT		20.8
Non Relapse Mortality	19	24.4
- Infection/ Sepsis	17	21.8
- Associated with aGvHD	7	
- Associated with cGvHD	5	
- 2 nd Carcinoma	2	2.6
- RIC-SCT	7	28.0
- MAC-SCT	12	22.6
Cumulative incidence of NRM		
- Day 100	7	9
- 1year	13	
- 2year	15	
- Total after 2 years	15	19.3

Der GvT-Effekt bewirkt eine immunologische Abwehrreaktion gegen das MM, wodurch eine Eradikation der Zellen bzw. deren Langzeitkontrolle erreicht werden kann.

Für das Auftreten einer akuten GvHD ergab sich kein statistisch signifikanter Einfluss auf das Gesamt- und progressionsfreie Überleben (OS: $p=0,242$; PFS: $p=0,535$).

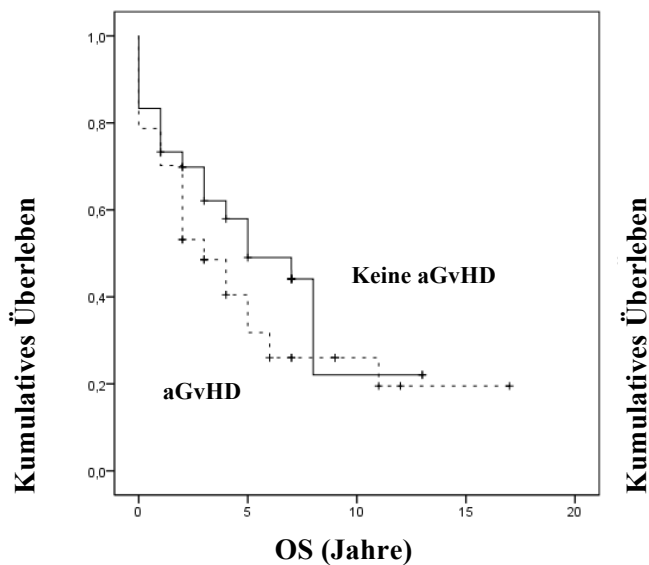


Abb. 34:
OS – aGvHD ja/nein

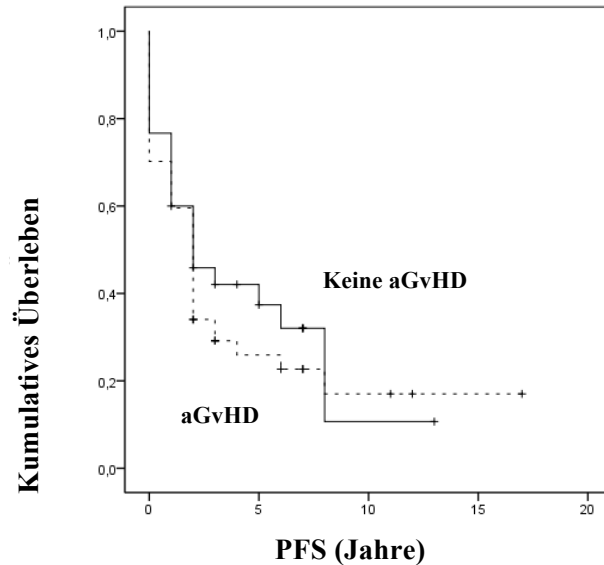


Abb. 35:
PFS – aGvHD ja/nein

Wie bereits erwähnt, nahmen wir eine cGvHD immer an, sofern nach Tag 100 eine immunsuppressive notwendig war. Diese also neu begonnen wurde und/oder eine bestehende immunsuppressive Therapie nicht reduziert oder erhöht wurde (siehe auch Gliederungspunkt 2.2).

Von 71 Patienten, die Tag 100 überlebten, manifestierte sich bei gesamt 18 Patienten eine chronische GvHD, bei weiteren 3 Patienten erst nach DLI. Patienten mit chronischer GvHD erzielten kein besseres Outcome im progressionsfreien- und Gesamtüberleben (OS: $p=0,534$; PFS: $p=0,608$).

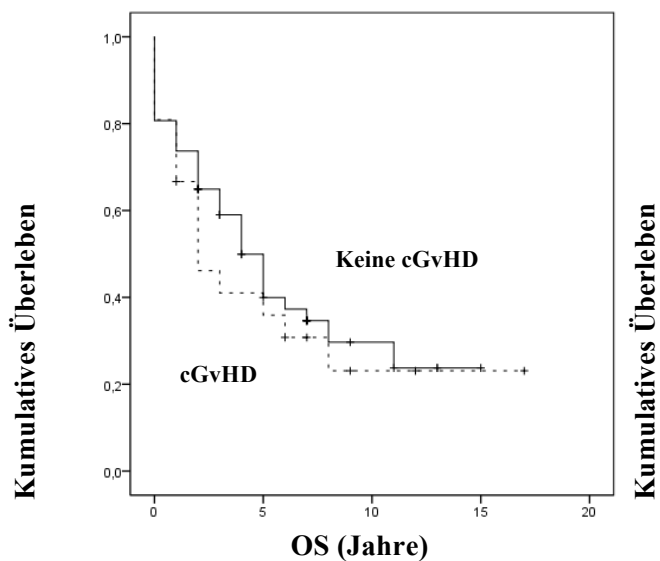


Abb. 36:

OS – cGvHD ja/nein

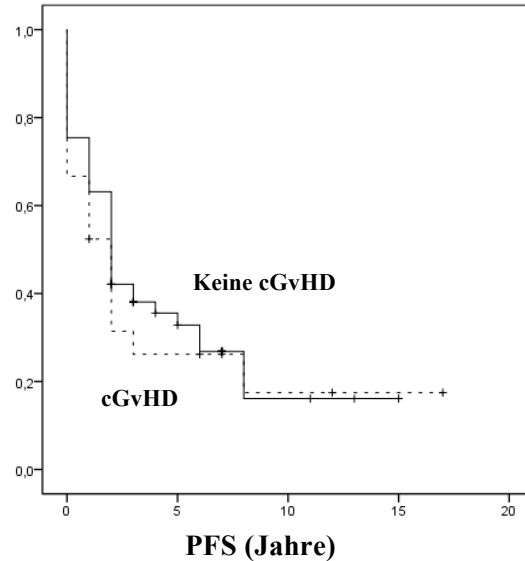


Abb. 37:

PFS – cGvHD ja/nein

Die Immunsuppression zeigte sich nicht als prädiktiver Wert in Bezug auf das Outcome (OS: $p=0,994$; $HR=0,993$; $p=0,981$; PFS: $p=0,914$; $HR=1,092$; $p=0,763$).

Zusammengefasst stellten sich verschiedene Faktoren als Risikofaktoren bei allogener Stammzelltransplantation heraus. Die Ergebnisse der univariaten Analyse sind in Tab. 10 zusammengefasst. Signifikante Variablen der univariaten Analyse die einen p -Wert $<0,1$ erreichten, wurden in ein multivariates Analysemodell importiert. Eingegangene Faktoren sind in Tab. 10 hervorgehoben dargestellt.

In multivariater Analyse bestätigte sich das Stadium bei Erstdiagnose, eine hohe Zellzahl im Transplantat, mehr als eine autologe Stammzelltransplantation und die Applikation einer dosisreduzierten Konditionierung als unabhängige Risikofaktoren für das Gesamtüberleben.

Die Ergebnisse der multivariaten Analyse werden in unten aufgeführter Tabelle zum Überblick zusammengefasst.

Tab. 14: Multivariate Analyse

	HR	P (95%)
OS		
Stadium at first Dg >II	2.151	.021
>1 ASCT	2.809	.001
High cell count in Transplant	1.958	.055
“Myeloablative” vs. RIC	2.004	.022
PFS		
>1 ASCT	2.890	<.001
“Myeloablative” vs. RIC	2.035	.010

Die Anzahl der ASCT vor allogener Transplantation sowie die Wahl des Konditionierungsregimes zeigen sich auch für das progressionsfreie Überleben als unabhängige Risikofaktoren und sind von besonderem Interesse, sind sie doch einer Therapieentscheidung weitgehend zugänglich. Beschränkt man die Analyse auf Patienten mit chemosensitiver Erkrankung, nicht mehr als eine autologe Transplantation und „myeloablative“ Konditionierung, ergibt sich ein langfristiges Überleben von 60% und ein progressionsfreies Überleben von 50% der Patienten.

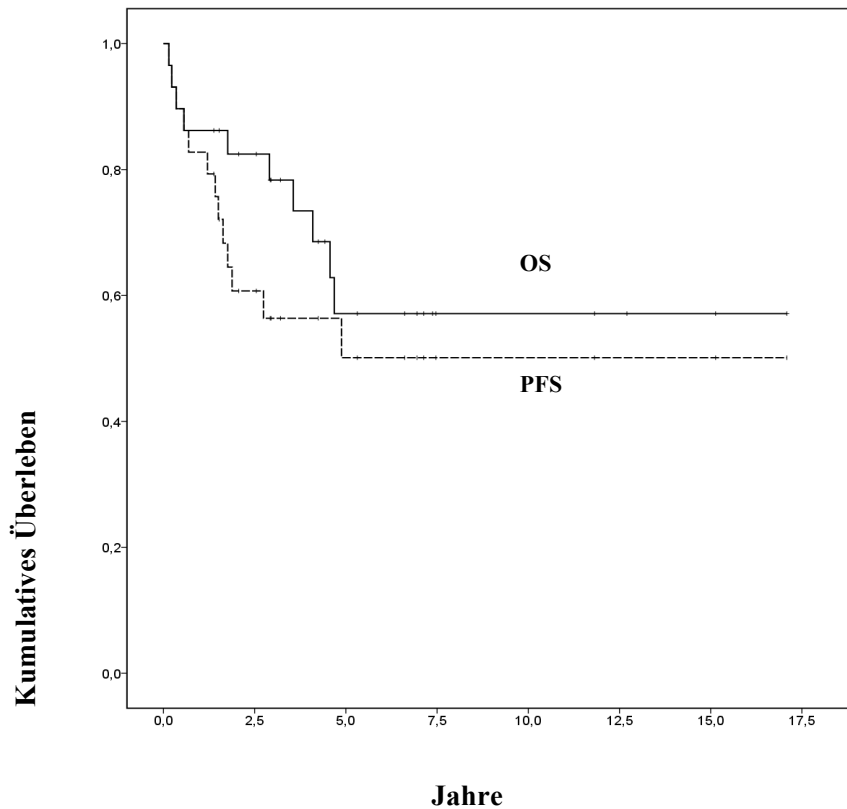


Abb. 38:

Outcome – chemosensitive Patienten

4.7 Rezidiv und Rezidivtherapie

Nicht im Fokus dieser Analyse aber dennoch interessant ist die Rezidivtherapie. Erfreulicherweise blieben 21 (26,9%) Patienten seit allogener Stammzelltransplantation progressionsfrei. 57 (73,1%) Patienten erlitten ein Rezidiv. Darunter verstarben fünf Patienten vor dem Staging nach allo-HSCT an früher therapieassoziierter Mortalität. Sie wurden aus statistischen Gründen auch der Kategorie „Rezidiv“ zugeordnet.

22 Patienten erhielten eine Donor-Lymphozyten-Infusion (DLI). 20 erhielten die Therapie als Rezidivtherapie, bei 2 Patienten wurde das Ansprechen nicht nach Rezidiv gewertet da sie die DLI zur Konsolidierung des Remissionsstatus erhielten.

Tab. 15 gibt einen Überblick über die Patienten, welche DLI erhielten.

Tab. 15: DLI

°	Rezidiv aus ° nach TX und DLI	Ansprechen auf DLI mit °
*sCR	8	0
CR	3	5
VGPR	7	1
PR	1	2
SD	1	1
Progress/Refractory		12
On Therapy		1

Insgesamt sprachen alle Patienten die nach allo-SCT eine *sCR erreicht hatten und DLI im Rezidiv erhielten an mit 1x CR, 2x PR, 1x SD und 4x refraktär/Progress. Nach erreichter CR nach HSCT und DLI als Rezidivtherapie, daraus mit 1x CR und 2x Progress sowie nach VGPR und gleichem Sachverhalt mit 2x CR, 4x Progress. Nach SD nach Transplantation und DLI blieb dieser Patient weiterhin refraktär. Ein Patient befand sich zum Zeitpunkt der Datenerfassung noch unter DLI-Therapie im Rezidiv.

Ein anderer Patient hatte nach allo-SCT eine PR erreicht und erzielte mit DLI als Konsolidierungstherapie eine VGPR.

Bei einem Patienten mit geringer Tumorlast bei VGPR konnten wir nach DLI sogar das erstmalige Erreichen einer CR beobachten.

Außerdem konnten wir Langzeitüberleber bei VGPR trotz nicht erreichter kompletter Remission aufzeigen (Min: 47-Max: 1176 Tage; Median: 629 Tage). Dies daneben auch unabhängig von DLI.

Als Chemotherapie im Rezidiv hatten 6 Thalidomid erhalten, 12 Bortezomib und 3 Thalidomid plus Bortezomib. DLI und Chemotherapie in Kombination erhielten 16 Patienten. Für Patienten, die im Rezidiv eine DLI-Therapie erhielten, zeichnete sich eine Tendenz hin zu erfolgreicherer Rezidivtherapie ab ($p=0,85$). Unser Patientenkollektiv ist aber zu klein, um hier signifikante Ergebnisse zu erzielen.

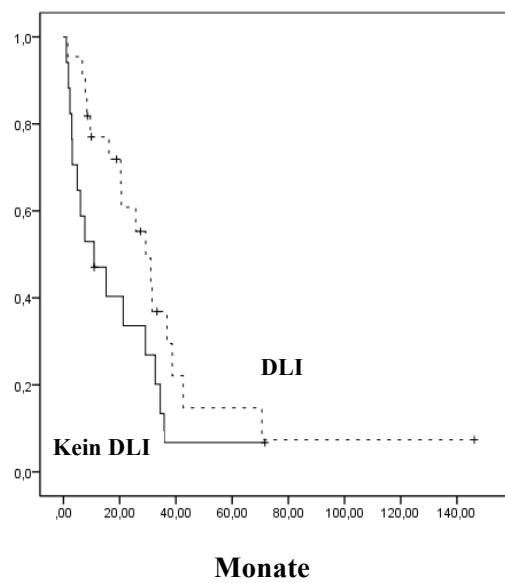


Abb. 39:
Outcome – Rezidiv bis Last Follow Up –
DLI ja/nein

5 Diskussion

In dieser retrospektiven Analyse blicken wir auf die Daten von 78 konsekutiven Patienten, welche seit 1994 mit der Diagnose eines multiplen Myeloms allogenen transplantiert wurden. Die Patienten präsentierten sich in unterschiedlichen Stadien und Vortherapien. Die Therapie erfolgte nach einem weitgehend uniformen Konditionierungsschema an unserem Zentrum, der José Carreras Transplantationseinheit des Klinikums Großhadern.

Ein möglicher Bias retrospektiver Analysen ist das Fehlen von Unterlagen oder eine mangelhafte Dokumentation; für unsere Analyse waren alle Patientendaten auffindbar und konnten analysiert werden; insofern blicken wir trotz retrospektivem Designs auf eine sehr valide Untersuchung.

Es war uns möglich, eine breite Auswahl an verschiedenen Patientencharakteristika und Transplantationskonstellationen detailliert zu erfassen und ihren Einfluss auch auf die Langzeitergebnisse zu untersuchen. Die vorliegende Analyse stellt hiermit nicht nur eine der größten unizentrischen Studien dar, sondern mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 6,75 Jahren nach erfolgter allogener Stammzelltransplantation auch die bei Erstellung dieser Arbeit längste uns bekannte Nachbeobachtungszeit.

In unserer Analyse hatte die Geschlechterkonstellation von Patient und Spender keinen Einfluss auf das Outcome der Transplantation (OS: $p=0,796$; HR= 1,086; $p=0,780$; PFS: $p=0,741$; HR= 0,979; $p=0,941$). Dies steht im Gegensatz zu Berichten in der Literatur (*Bensinger et al. 1996*; *Gahrton et al. 2005*). Lediglich Patienten mit Spendern gleichen Geschlechts zeigten einen Trend zum besseren Überleben. Eine retrospektive Studie des EBMT (*Gahrton et al. 2005*) zur Untersuchung des Einflusses von Geschlecht des Spenders bei HSCT von HLA-identischen Familienspendern, zeigte für männliche Empfänger keinen Einfluss bei Geschlechts-differenten Spendern, hingegen bei weiblichen Patienten, Geschlechts-Disparität als negativen prognostischen Faktor. So zeigte sich das beste Gesamtüberleben für Frauen, die auch weibliche Spender hatten. Auch konnte *Gahrton et al. 2005* ein verringertes Rezidivrisiko berichten für männliche Patienten die weibliche Spender hatten. *Bensinger et al. 1996* zeigte in seiner Studie ein erhöhtes Rezidiv- und Progressrisiko für Frauen die männliche Spender hatten.

Der Vergleich des EBMT zwischen Transplantationen der Jahre 1983-1993 und 1994-1998 zeigte ein signifikant besseres Gesamtüberleben in den späteren Jahren (*Gahrton et al 2001*). Bedeutendster Grund hierfür war eine Senkung der TRM auf 30%, v.a. durch Senkung der Rate an bakteriellen- und Pilzinfektionen sowie Rückgang der Rate an interstitiellen Pneumonitiden durch frühere Transplantation nach Diagnose sowie weniger vorangegangene Chemotherapien. Zwar zeigte sich uns zunächst ein Trend hin zu besserem Outcome bei Patienten, die zwischen 1994-1998 allogenen transplantiert wurden, dies jedoch bei möglicher Bias wegen kleiner Fallzahlen in dieser Gruppe (8 vs 47 vs 23 Patienten) wie oben erwähnt.

Ein fortgeschrittenes Stadium III (nach Salmon und Durie) bei Erstdiagnose zeigte in unserer Analyse ein signifikant schlechteres OS und einen eindeutigen Trend beim PFS. Mit einer HR von OS=2,151(p=0,021; multivariat) und PFS=1,534 (p=0,145; univariat) ist dies ein für die Prognose der Erkrankung wichtiger Risikofaktor. *Gahrton et al 1995* zeigte im Stadium I bei Erstdiagnose auch höhere CR Raten nach Transplantation, sowie ein besseres OS. Interessanterweise zeigte sich uns kein eindeutiger Einfluss des Stadiums auf die NRM oder Rezidivrate, somit ist aus unseren Daten nicht ersichtlich, ob die höhere Tumormasse einen Risikofaktor im Sinne einer aggressiveren Erkrankung und somit schlechterem Therapieansprechen oder bereits vermindertem Allgemeinzustand dieser Patienten ergibt. Der Vergleich des Karnofsky Indexes erbrachte keinen signifikanten Einfluss auf die Ergebnisse, am wahrscheinlichsten da die allogene Transplantation generell erst ab einem Karnofsky Index > 60 durchgeführt wird. Ein weiterer Faktor ist die Mutagenese; ein höheres Stadium bedeutet längeres Bestehen der Erkrankung und damit die Möglichkeit der weiteren Mutationen mit zahlreichen chromosomalen Aberrationen und aggressiverem Verlauf.

In unserer Analyse sind kürzere Zeitspannen zwischen letzter autologer Transplantation und allo-HSCT verbunden mit signifikant besserem OS und PFS bei HR von OS=2,092 (p=0,012) und PFS=2,469 (p=0,001) im Vergleich mit einer Zeitspanne von >10 Monaten zwischen letzter ASCT und allogener Stammzelltransplantation.

Wenn wir dieses Ergebnis auch nicht in multivariater Analyse bestätigen konnten, so weisen auch andere Untersuchungen auf die Bedeutung hin. Schon die Resultate von *Bensinger et al 1996* sprechen ebenso für eine frühe Transplantation möglichst binnen des ersten Jahres nach Diagnosestellung wie auch die Untersuchungen nach *Rotta et al 2009*. In multivariater Analyse, korrelierte die autolog-allogene Stammzelltransplantation später als 10 Monate nach initialer Therapie mit verkürztem Gesamt- (p =0,02) und progressionsfreiem Überleben (p =0,03). Publierte Daten unterscheiden dabei allerdings nicht zwischen vorangegangener ein- bzw. zweimaliger ASCT. Bei Patienten die früh allogenen stammzelltransplantiert wurden

geschah dies häufig im Rahmen eines Auto-Allo Konzeptes, sie erlitten zwischenzeitlich seltener ein Rezidiv. Patienten, die Tandem autolog stammzelltransplantiert wurden vor allo-HSCT, waren meist rezidiert oder gar refraktär. Andererseits sind Patienten, die der allogenen Stammzelltransplantation nach früherer zweifacher autologer SCT zugeführt werden eine Positivauswahl, da nur die körperlich fitteren Patienten diese Option erhalten haben dürften.

Das Nichterreichen des Status einer partiellen Remission zur Transplantation bedeutete ein signifikant schlechteres OS und PFS und stellte sich mit einer HR im OS=2,41 ($p=0,002$; univariat) und PFS= 2,304 ($p=0,002$; univariat) als hochsignifikanter Risikofaktor heraus.

Während anfangs nach RIC-SCT noch hohe CR-Raten für chemorefraktäre Erkrankungen berichtet wurden (*Badros et al 2002*), widerlegten spätere Analysen diese Beobachtung und zeigten, dass gerade Patienten mit chemoresistenter Erkrankung ein schlechteres Gesamtüberleben haben (*Crawley et al 2005*). Auch *Bensinger et al 1996* zeigte nach allo-HSCT ein besseres PFS nach „myeloablativer“ Konditionierung für Patienten mit chemosensitiver Erkrankung. In unseren Untersuchungen ergab sich für chemosensitive Patienten im Vergleich zu primär refraktären Patienten ein Trend hin zu besserem OS (HR= 1,462; $p=0,266$; univariat) und PFS (HR= 1,25; $p=0,507$; univariat), wenn auch das Erreichen einer PR als Status zur allogenen Stammzelltransplantation diesen Faktor überwiegt (s.o.). Als „chemosensitiv“ wurden Patienten nach Erreichen einer partiellen Remission vor allo-HSCT eingestuft.

Wie vielfach vorbeschrieben, so zeigt sich auch in unseren Daten ein Vorteil für chemosensitive Patienten, aber eine wichtige Einschränkung dabei ist, dass Patienten mit eigentlich primär chemosensitiver Erkrankung ein schlechtes Outcome nach mehr als einer autologen SCT vor allo-HSCT zeigten. Bedenken muss man dabei, dass gerade Patienten, welche nach Tandem-ASCT der allo-HSCT zugeführt werden, durch die aggressivere Erkrankung per se ein schlechteres Outcome haben dürften. Sie haben trotz zahlreicher Vortherapien ein Rezidiv erlitten (siehe oben).

Die doppelt autologe Stammzelltransplantation zeigt initial gute Ansprechraten, jedoch verspricht sie keine Aussicht auf Heilung. Die Rate an erreichten molekularen Remissionen nach autologer Transplantation ist gering: 7% vs. 50% nach allo-HSCT (*Corradini et al 1999*). Erhöhte Rezidivraten sind Folge. *Barlogie et al 2006 (II)* zeigte, dass nach Tandem-ASCT lediglich 17% der Patienten nach 15 Jahren leben und gerade 7% ereignisfrei bleiben.

Wie bereits erwähnt konnten kürzlich initiierte Studien den Vorteil der autologen SZT gefolgt von allogener HSCT nach einem relativ kurzen Follow-up von circa 4-5 Jahren nicht klar zeigen (*Garban et al 2006; Rosinol et al 2008; Lokhorst et al 2008*). Dennoch weist das in der ASCT/allo-HSCT-Gruppe nicht aber in der Vergleichsgruppe der doppelt autolog Transplantierten formierte Überlebensplateau nach 3-4 Jahren auf den kurativen Ansatz der allo-HSCT hin (*Rosinol et al 2008; Lokhorst et al 2008*). Nach der HOVON-Studie (*Lokhorst et al 2008*) zeigt sich hier zwar kein eindeutiges Plateau, kritisch dabei zu werten ist das angewandte RIC- Regime. Wie oben bereits erwähnt stehen den oben erwähnten Ergebnissen die Studien von *Bruno et al 2007* und *Björkstrand et al 2011* gegenüber: sie sehen einen Vorteil nach vollendetem auto-allo-Protokoll gegenüber der doppelten ASCT.

In unserer Analyse war sowohl für das OS als auch PFS mehr als eine autologe Stammzelltransplantation vor allogener-HSCT der stärkste unabhängige Risikofaktor, mit einer HR im OS= 2,801 ($p<0,001$; univariat und $p=0,001$; multivariat) und PFS= 2,762 ($p<0,001$; univariat und $p<0,001$; multivariat). Mehr als eine ASCT vor allo-HSCT war auch bereits bei *Crawley et al 2005* ein Risikofaktor, hier jedoch in einer Registerstudie und mit ungewöhnlich wenigen Patienten ($n=23$ Patienten).

Tatsächlich zeigte sich uns für Patienten, die vor allo-HSCT Tandem autolog transplantiert wurden ein verheerendes Ergebnis. Die Mortalität lag bei $>83\%$ mit einem medianen Überleben von gerade 277 Tagen bei rezidivierter/resistenter Erkrankung in 65% der Fälle. In Betracht zu ziehen ist jedoch, dass viele Patienten erst nach Rezidiv der allogenen Stammzelltransplantation zugeführt wurden und nach zahlreichen Vortherapien refraktär waren.

Mögliche Ursache könnte die Selektion resistenter Plasmazellen gegenüber DNA-schädigenden Substanzen wie Melphalan bzw. TBI sein. Melphalan wirkt als Radiomimetikum und ähnelt im Wirkmechanismus damit der Ganzkörperbestrahlung. Die wiederholte Exposition der Erkrankung mit Melphalan im Rahmen der ASCT führte somit zur Selektion resistenter Zellen und konsekutivem Versagen der erneuten Konditionierung mit selbigen Substanzen. Mutationsanalysen des P53 Proteins, das die mutierte Zellen kontrolliert, lagen bei der Mehrzahl der Patienten leider nicht vor.

In beiden Gruppen, einmalig wie Tandem ASCT, waren die Todesursachen sowohl Rezidiv (einmalig vs Tandem-ASCT: 34% vs 28%), als auch andere Ursachen ohne Rezidiv (NRM, einmalig vs. Tandem-ASCT: 24% vs 14%). Die Rate war somit zwischen der Gruppe der einmalig autolog Transplantierten sowie der Gruppe der Tandem autolog Transplantierten nicht signifikant unterschiedlich. Für Patienten allerdings, die nach Tandem autolog

Transplantation einer RIC-SCT zugeführt wurden, zeigte sich ein verheerendes Ergebnis mit einem Überlebenden aus acht Patienten welche alle im Rezidiv verstarben.

Frühe Daten sehr heterogener Studien zeigten für die allogene Stammzelltransplantation gerade nach „myeloablativer“ Konditionierung eine hohe therapie-assoziierte Mortalität von ungefähr 45% (*Gahrton et al 1991; Gahrton et al 1995*). Hauptursache waren Infektionen, GvHD und Toxizität des Therapieregimes. Der Vergleich des EBMT zwischen Transplantationen der Jahre 1983-1993 und 1994-1998 zeigte eine Senkung der TRM auf 30% (*Gahrton et al 2001*), welche damit aber immer noch inakzeptabel hoch war.

In Anbetracht dessen und der Idee, dass ein starker GvT-Effekt die Nachteile der dosisreduzierten Konditionierung ausgleichen könne, fand Ende der 90er Jahre an den meisten Transplantationszentren einen Paradigmenwechsel hin zu dosisreduzierter Konditionierung (*Bladé et al 2010*) statt .

Ein starker GvT-Effekt ist beim multiplen Myelom zwar wiederholt nachgewiesen, aber wie bei anderen lymphatischen Erkrankungen auch, nicht immer zu erreichen. Er ist weniger gut etabliert als bei z.B. myeloischen Erkrankungen wie der CML oder AML.

Die allogene Stammzelltransplantation nach dosisreduzierter Konditionierung zeigt eine akzeptable TRM im Vergleich zur MAC-SCT, allerdings auch eine erhöhte Rezidivrate (*Crawley et al 2007*) mit letztlich gleichem OS.

Unser einheitliches Konditionierungsschema bestand aus Fludarabin ($4 \times 30 \text{mg/m}^2$), Cyclophosphamid ($2 \times 30 \text{mg/m}^2$) und Antithymozytenglobulin kombiniert mit entweder Ganzkörperbestrahlung (vier Gray oder weniger ($n=26$), acht ($n=4$) oder zwölf Gray ($n=5$)) oder Hochdosis-Melphalan (einmalige Gabe von 140mg/m^2 ($n=23$) oder zweimalige Gabe von 100mg/m^2 ($n=17$) an zwei aufeinander folgenden Tagen) zur Reduktion der Tumormasse. Drei Patienten erhielten eine Busulfan-basierte Konditionierung.

Beim Vergleich zeigte sich zwischen Melphalan und TBI mit 8 oder 12 Gy kein Unterschied (OS: $p=0,673$; PFS: $p=0,938$).

An Hand unseres Patientenguts konnten wir toxizitätsreduzierte Konditionierung und „myeloablative“ Konditionierungsregimes und deren Outcome untersuchen und fanden dabei eine eindeutige Überlegenheit nach „myeloablativer“ Konditionierung vor allo-HSCT mit einer HR für OS= 2,004 ($p=0,022$; multivariat) und PFS= 2,035 ($p=0,010$; multivariat). Besonders Patienten mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung zogen einen klaren Vorteil aus der intensiveren Vorbereitung. Dies legt die Vermutung nahe, dass hierdurch ein effizienteres Debulking und eine direkte Myelom Toxizität besser erreicht werden kann.

Das Outcome nach dosisreduzierter Konditionierung war deutlich reduziert mit im Vergleich zu „myeloablativer“ Konditionierung geringerer CR-Rate (38,1% versus 61,9%), höherer rezidivbedingter Mortalität (60,0% versus 20,8%) bei vergleichbarer NRM (24,0% versus 28,3%). Die vielfach beobachtete hohe NRM multizentrischer Studien nach MAC-SCT zeigte sich uns nicht und legt dar, dass die Toxizität „myeloablativer“ Konditionierungsregimes in Zeiten moderner Supportion am erfahrenen Zentrum überschätzt wird.

Der Stellenwert der direkten ablativen Wirkung der Chemotherapie auf die Myelomzelle wird auch gerade dadurch betont, da auch nach allo-SZT ähnlich der ASCT die initiale Response nach Transplantation hochsignifikant über die Prognose entscheidet. Der später auftretende GvT-Effekt spielt also ggf. keine so große Rolle wie angenommen. Hierzu passt, dass sich für das Auftreten einer chronischen GvHD kein besseres Outcome im progressionsfreien- und Gesamtüberleben (OS: $p=0,534$; PFS: $p=0,608$) zeigte. Möglicher Kritikpunkt ist die Inklusion von ATG in unser Regime, welches insbesondere den frühen GvT-Effekt reduziert haben mag, aber hierdurch auch zu einer besseren Verträglichkeit der Therapie ohne cGvHD geführt hat (*Finke et al 2009*) Für das Auftreten einer cGvHD ist in der Literatur ein besseres OS und PFS beschrieben (*Crawley et al 2005*). Für die akute GvHD ergab sich in unserer Studie kein statistisch signifikanter Einfluss auf das Gesamt- und progressionsfreie Überleben (OS: $p=0,242$; PFS: $p=0,535$).

Der GvT-Effekt lässt sich dennoch in unserem Patientenkollektiv vermuten, einerseits an Langzeitüberlebenden mit partieller Remission, andererseits auch an den im Vergleich zu autolog Transplantierten hohen CR Raten.

Insgesamt scheint eine höhere Anzahl transplantierte $CD34^+$ -Zellen pro kg/BW mit einem besseren Gesamtüberleben zu korrelieren, insbesondere wenn Knochenmark als Stammzellquelle verwendet wurde. Diese Beobachtung wird für die verwandte (*Mavroudis et al 1996*) als auch nicht-verwandte (*Heimfeld 2003*) Spenderkonstellation gestützt. Für die Transplantation von peripheren Blutstammzellen ist die Datenlage nicht eindeutig (*Heimfeld 2003*). Ein größeres Zelltransplantat scheint mit vermehrtem Auftreten von cGvHD einherzugehen (*Heimfeld 2003*). In unseren Ergebnissen zeigt sich keine Assoziation zwischen größerem Zelltransplantat und Spenderkonstellation oder chronischer GvHD.

Für Patienten, die ein größeres Zelltransplantat erhielten ($\geq 10^7$ $CD34^+$ -Zellen bzw. $\geq 3,0 \times 10^8$ Mononukleäre Zellen pro kg/BW) - festgelegt als doppelter Mindestbedarf von zweimal 5×10^6 $CD34^+$ -Zellen - zeigte sich ein starker Trend hin zu besserem Gesamtüberleben (HR= 1,888; $p=0,047$; univariat und HR=1,958; $p=0,055$; multivariat) und progressionsfreiem Überleben (HR= 1,822; $p=0,040$; univariat). *Schmid et al 2006* stellte in seinem Paper zur

allogenen Stammzelltransplantation bei akuter myeloischer Leukämie die Hypothese auf, dass ein größeres Zelltransplantat bessere, durch Vermittlung eines vermehrten GvL-Effektes, therapeutische Effizienz bewirkt, diese These scheint sich auch in unseren Daten zum multiplen Myelom zu bestätigen. Hierbei muss betont werden, dass es sich hierbei weniger um einen direkten Einfluß der transferierten T-Zellen handeln dürfte, zum einen weil wir ATG in der Konditionierung einsetzten, aber im Besonderen, da sich kein Unterschied in der Stammzellquelle ergab.

Donor-Lymphozyten-Infusionen werden zur Konsolidierung des Remissionstatus bei Persistenz oder im Rezidiv nach allo-HSCT angewendet. Das Ansprechen auf DLI variiert zwischen 30 und 50%, z. T. in Form von kompletten und langanhaltenden Remissionen (*Lokhorst et al 2004; Salama et al 2000*). Bei persistierender Erkrankung nach Transplantation kann eine Reduktion der Tumorzellmasse erreicht werden (*Kröger et al 2001*). Mit dem Ansprechen auf DLI korreliert nach *Lokhorst et al 2004* vor allem das Auftreten einer GvHD und eine Antikörperreaktion gegen Myelom-assoziierte Antigene (*Bellucci et al 2004*). Uns zeigte sich kein eindeutiger Zusammenhang zwischen GvHD und Ansprechen auf DLI. Im Trend zeigen Patienten mit GvHD zwar einen besseren Verlauf im Rezidiv, wahrscheinlich aufgrund der DLI, allerdings bedarf es diesbezüglich größerer Fallzahlen, um ein aussagekräftigeres Ergebnis zu erzielen.

Nach unseren Daten scheinen DLI das Überleben im Mittel zu verlängern, ohne den Anteil langfristig geheilter Patienten zu erhöhen. Die Effekte sind statistisch aber nicht signifikant. Gleiches gilt für die Rezidivtherapie mit neuen Substanzen. Wenn auch vielfach bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplen Myelom bereits gute Ansprechraten auf Thalidomid und Bortezomib beschrieben wurden (*Glasmacher et al 2006; Richardson et al 2005*), so sind die Fallzahlen unserer Studie diesbezüglich zu klein, um hierzu im Kontext mit der allo-HSCT ein signifikantes Ergebnis zu erzielen.

6 Zusammenfassung

Wir konnten die als Fragestellung formulierten Ziele im Rahmen dieser Arbeit suffizient beantworten. Die konventionelle Therapie, auch unter Anwendung der neuen Substanzen, kann bisher keine Heilung der Erkrankung bieten. Die Patienten die eine doppelte ASCT erhalten, sind nach 10 Jahren nur in 10% der Fälle ereignisfrei. Patienten, denen hiernach noch eine allogene HSCT angeboten werden kann, unterliegen einem deutlich erhöhten Sterberisiko aufgrund von Rezidiven und behandlungsbegleitenden Faktoren. Die Hoffnung auf Heilung durch eine allogene HSCT ist somit nach Tandem ASCT deutlich vermindert. Gerade für jüngere Patienten bzw. Patienten mit einer längeren Lebenserwartung sollte dies in die Entscheidung für eine langfristige Behandlungsstrategie einbezogen werden. Die Intensität der Konditionierung vor allogener HSCT ist bisher nicht Gegenstand von dezidierten Studien gewesen. Die in aktuellen Studien angewandten deutlich reduzierten Konditionierungsregime zeigten in unserem Kollektiv keinen Vorteil. Im Gegenteil führt die Senkung der Intensität im Rahmen unseres Konditionierungsschemas z.B. über eine Reduzierung der Bestrahlungsdosis, bei identischer therapieassoziiierter Mortalität, zu einem deutlichen Anstieg der Rezidive. Das „Debulking“, also die Entfernung möglichst vieler Myelomzellen ermöglicht unserer Ansicht nach einen effektiven GvM Effekt, der Fortschritt in der supportiven Therapie wiederum ermöglicht die nunmehr effektive Kontrolle der Komplikationen. Was sich auch in der Tag 100 TRM von nur 9% und der TRM nach zwei Jahren von 19,3% sowie der moderaten Rate an cGvHD widerspiegelt.

Hierdurch scheint auch das Erreichen einer besonders tiefen Remission direkt vor allogener HSCT für unser Kollektiv nicht relevant, was dem Einsatz intensiver Vortherapien (wie mehrfacher ASCT) widerspricht. Neben diesen auch multivariat signifikanten (sowohl für das Gesamt- als auch das progressionsfreie Überleben), gut steuerbaren Faktoren fanden wir verschiedene nicht beeinflussbare Faktoren, welche mit vermindertem OS und PFS einhergingen. Zu nennen wären das Stadium bei Erstdiagnose, eine refraktäre Erkrankung sowie die Größe/ eine hohe Zellzahl des Transplantats.

Zusammenfassend unterstützen unsere Daten eine frühe Einbeziehung der allo-HSCT bei insbesondere jüngeren/ fitteren Patienten. Die Langzeitergebnisse beweisen eine echte Kuration der Erkrankung nach allo-SZT. Chemorefraktäre Patienten zeigen auch nach allo-

RIC-SCT ein verheerendes Ergebnis, eine allo-TX sollte somit möglichst vor Eintreten einer refraktären Erkrankung erfolgen. Intensive Vortherapien bewirken ebenfalls eine deutliche Prognoseverschlechterung. Die deutlich verbesserte Supportion ermöglicht es, die Konditionierung ausreichend chemointensiv durchzuführen, was sich im Abfall der Rezidive widerspiegelt und zu signifikant besseren Ergebnissen führt. Studien zu alternativen Konditionierungsregimen, insbesondere für die üblichen Rezidive nach leitliniengerechter Tandem ASCT werden dringend gebraucht.

Tabellenverzeichnis

Tab. 1	CRAB Kriterien
Tab. 2	Diagnosekriterien für Plasmazellerkrankungen
Tab. 3	Stadieneinteilung nach Durie und Salmon
Tab. 4	Stadieneinteilung nach Internationalem Staging System
Tab. 5	IMWG-Kriterien
Tab. 6	Stadien der akuten GvHD nach Glucksberg et al 1974
Tab. 7	Patientencharakteristika
Tab. 8	Transplantationscharakteristika
Tab. 9	Rohdaten aus Arbeitstabelle
Tab. 10	Univariate Analyse des OS und PFS
Tab. 11	Analyse der NRM
Tab. 12	Status nach allo-HSCT
Tab. 13	Todesursachen
Tab. 14	Multivariate Analyse

Tab. 15

DLI

Abbildungverzeichnis

Abb. 1	OS – Stadium Erstdiagnose
Abb. 2	OS – Anzahl der ASCT
Abb. 3	PFS – Anzahl der ASCT
Abb. 4	OS – Chemoempfindlichkeit
Abb. 5	PFS – Chemoempfindlichkeit
Abb. 6	OS – Chemoempfindlichkeit - Anzahl der ASCT (1)
Abb. 7	OS – Chemoempfindlichkeit - Anzahl der ASCT (2)
Abb. 8	PFS – Chemoempfindlichkeit - Anzahl der ASCT (3)
Abb. 9	PFS – Chemoempfindlichkeit - Anzahl der ASCT (4)
Abb. 10	OS – Remissionsstatus zur HSCT
Abb. 11	PFS – Remissionsstatus zur HSCT
Abb. 12	OS – Remissionsstatus – Zahl der ASCT (1)
Abb. 13	PFS – Remissionsstatus – Zahl der ASCT (2)
Abb. 14	OS – Remissionsstatus – Zahl der ASCT (3)

Abb. 15	PFS – Remissionsstatus – Zahl der ASCT (4)
Abb. 16	OS – HSCT > 6 Monate nach ASCT
Abb. 17	PFS – HSCT > 6 Monate nach ASCT
Abb. 18	OS – HSCT > 10 Monate nach ASCT
Abb. 19	PFS – HSCT > 10 Monate nach ASCT
Abb. 20	OS – Transplantatgröße
Abb. 21	PFS - Transplantatgröße
Abb. 22	OS – Melphalan zur Konditionierung
Abb. 23	PFS – Melphalan zur Konditionierung
Abb. 24	OS – Melphalan zur Konditionierung - versus 8-12 Gray
Abb. 25	PFS – Melphalan zur Konditionierung - versus 8-12 Gray
Abb. 26	OS – „Myeloablativ“ vs. RIC
Abb. 27	PFS – „Myeloablativ“ vs. RIC
Abb. 28	OS – „Myeloablativ“ vs. RIC - Remissionsstatus vor allo-HSCT (1)
Abb. 29	PFS – „Myeloablativ“ vs. RIC - Remissionsstatus vor allo-HSCT (2)
Abb. 30	OS – „Myeloablativ“ vs. RIC - Remissionsstatus vor allo-HSCT (3)

Abb. 31	PFS – „Myeloablativ“ vs. RIC- Remissionsstatus vor allo-HSCT (4)
Abb. 32	OS – Status nach allo-HSCT
Abb. 33	OS – Status nach allo-HSCT - CR oder *sCR
Abb. 34	OS – aGvHD ja/nein
Abb. 35	PFS – aGvHD ja/nein
Abb. 36	OS – cGvHD ja/nein
Abb. 37	PFS – cGvHD ja/nein
Abb. 38	Outcome – chemosensitive Patienten
Abb. 39	Outcome – Rezidiv bis Last Follow Up – DLI ja/nein

Literaturverzeichnis

Anderson KC, Kyle RA, Rajkumar SV, et al. Clinically relevant endpoints and new drug approvals for myeloma. *Leukemia* 2008; 22 (2): 231-239

Attal M, Harousseau J-L, Facon T, et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003; 349: 2495-2502

Attal M, Harousseau J-L, Leyvraz S, et al. Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. *Blood* 2006; 108 (10): 3289-3294

Attal M, Harousseau J-L, Stoppa A-M, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 1996; 335: 91-97

Attal M, Olivier P, Lauwers VC, et al. Maintenance Treatment with Lenalidomide after Transplantation for Myeloma: Analysis of secondary malignancies within the IFM 2005-02 Trial. 2011.

http://www.myeloma-paris2011.com/files/media/slides/Secondary_Malignancy/02_ATTAL_MAINTENANCE_TREATMENT_WITH_LENALIDOMIDE_AFTER_TRANSPLANTATION%20_FOR_MYELOMA.doc

Badros A, Barlogie B, Siegel E, et al. Improved outcome of allogeneic transplantation in high-risk multiple myeloma patients after nonmyeloablative conditioning. *J Clin Oncol* 2002; 20 (5): 1295-1303

Barlogie B, Smith L, Alexanian R, et al. Effective Treatment of Advanced Multiple Myeloma Refractory to Alkylating Agents. *NEJM* 1984; 310: 1353-1356

Barlogie B, Desikan R, Eddlemon P, et al. Extended Survival in Advanced and Refractory Multiple Myeloma After Single-agent Thalidomide: Identification of Prognostic Factors in a Phase 2 Study of 169 Patients. *Blood* 2001; 98 (2): 492-494.

Barlogie B, Shaughnessy J, Tricot G, et al. Treatment of multiple myeloma. *Blood* 2004; 103: 20-32

Barlogie B, Kyle RA, Anderson KC, et al (I). Standard chemotherapy compared with high-dose chemoradiotherapy for multiple myeloma: final results of phase III US Intergroup Trial S9321. *J Clin Oncol* 2006; 24: 929-936

Barlogie B, Tricot G, Rhee F et al (II). Long-term outcome results of the first tandem autotransplant trial for multiple myeloma. *British Journal of Haematology* 2006; 135: 158-164

Barlogie B, Attal M, Crowley J, et al. Long-Term Follow-Up of Autotransplantation Trials for Multiple Myeloma: Update of Protocols Conducted by the Intergroupe Francophone du Myelome, Southwest Oncology Group, and University of Arkansas for Medical Sciences. *J Clin Oncology* 2010; 28: 1209-1214

Bataille R, Harousseau J-L. Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 1997; 336: 1657-1664

Bellucci R, Wu C, Chiaretti S, et al. Complete response to donor lymphocyte infusion in multiple myeloma is associated with antibody responses to highly expressed antigens. *Blood* 2004; 103 (2): 656-663

Bensinger W, Appelbaum F, Rowley S, et al. Factors that influence collection and engraftment of autologous peripheral-blood stem cells. *Journal of Clinical Oncology* 1995; 13 (10): 2547-2555.

Bensinger W, Buckner C, Anasetti, C, et al. Allogeneic marrow transplantation for multiple myeloma: an analysis of risk factors on outcome. *Blood* 1996; 88 (7): 2787–2793

Bergsagel PL, Kuehl WM. Molecular pathogenesis and a consequent classification of multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005; 23 (26): 6333-6338

Björkstrand B, Ljungman P, Svensson H, et al. Allogeneic Bone Marrow Transplantation versus autologous Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma: a retrospective case-matched Study from the European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation. *Blood*

1996; 88 (12): 4711-4718

Björkstrand B, Iacobelli S, Hegenbart U, et al. Tandem Autologous/Reduced-Intensity Conditioning Allogeneic Stem-Cell Transplantation versus Autologous Transplantation in Myeloma: Long-Term Follow-Up. *Journal of Clinical Oncology* 2011; 29 (22): 3016-3022

Bladé J, Samson D, Reece D, et al. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haematopoietic stem cell transplantation. Myeloma Subcommittee of the EBMT. European Group for Blood and Marrow Transplant. *Br J Haematol* 1998; 102 (5): 1115-1123

Bladé J, Rosinol L, Sureda A, et al. High-dose therapy intensification compared with continued standard chemotherapy in multiple myeloma patients responding to the initial chemotherapy: long-term results from a prospective randomized trial from the Spanish cooperative group PETHEMA. *Blood* 2005; 106: 3755-3759

Bladé J, Rosinol L, Cibeira M-T, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma beyond 2010. *Blood* 2010; 115 (18): 3655-3663

Bruno B, Rotta M, Patriarca F, et al. A comparison of allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *N Engl J Med* 2007; 356: 1110-20

Cavo M, Bandini G, Benni M, et al. High-dose busulfan and cyclophosphamide are an effective conditioning regimen for allogeneic bone marrow transplantation in chemosensitive multiple myeloma. *Bone Marrow Transplantation* (1998); 22: 27-32

Cavo M, Tosi P, Zamagni E et al. Prospective, randomized study of single compared with double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. Bologna 96 clinical study. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2434-2441

Child JA, Morgan GJ, Davies FE, et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003; 348: 1875-83

Corradini P, Voena C, Tarella C. Molecular and clinical remissions in Multiple myeloma: role of autologous and allogeneic transplantation of hematopoietic cells. *J Clin Oncol* 1999; 17: 208-215

Corradini P, Cavo M, Lokhorst H, et al. Molecular remission after myeloablative allogeneic stem cell transplantation predicts a better relapse-free survival in patients with multiple myeloma. *Blood* 2003; 102 (5): 1927-1929

Corradini P, Zallio F, Mariotti J, et al. Effect of age and previous autologous transplantation on nonrelapse mortality and survival in patients treated with reduced-intensity conditioning and allografting for advanced hematologic malignancies. *J. Clin. Oncol* 2005; 23 (27): 6690-6698

Crawley C, Lalancette M, Szydlo R, et al. Outcomes for reduced-intensity allogeneic transplantation for multiple myeloma: an analysis of prognostic factors from the Chronic Leukemia Working Party of the EBMT. *Blood* 2005; 105: 4532-4539

Crawley C, Iacobelli S, Björkstrand B et al. Reduced-intensity conditioning for myeloma: lower nonrelapse mortality but higher relapse rates compared with myeloablative conditioning. *Blood* 2007; 109: 3588-3594

DiPersio JF, Stadtmauer EA, Nademanee A, et al. Plerixafor and G-CSF versus placebo and G-CSF to mobilize hematopoietic stem cells for autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Blood* 2009; 113: 5720-5726

Dreger P, Klöss M, Petersen B, et al. Autologous Progenitor Cell Transplantation: Prior Exposure to Stem Cell Toxic Drug determines Yield and Engraftment of Peripheral Blood Progenitor Cell but not of Bone Marrow Grafts. *Blood* 1995; 86 (10): 3970-3978

Finke J, Bethge WA, Schmoor C, et al. Standard graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-T-cell globulin in haematopoietic cell transplantation from matched unrelated donors: a randomized, open-label, multicenter phase 3 trial. *Lancet Oncology* 2009; 10 (9): 855-64

Fernand JP, Katsahian S, Divine M, et al. High-dose therapy and autologous blood stem-cell transplantation compared with conventional treatment in myeloma patients aged 55 to 65 years: long-term results of a randomized control trial from the Group Myelome-Autogreffe. *J Clin Oncol* 2005; 23: 9227-9233

Gahrton G, Tura S, Ljungman P, et al. Allogeneic bone marrow transplantation in multiple myeloma. *N Engl J Med* 1991; 325: 1267-1273

Gahrton G, Tura S, Ljungman P, et al. Prognostic Factors in allogeneic Bone Marrow Transplantation for Multiple Myeloma. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1312-1322

Gahrton G, Svensson H, Calvo M, et al. Progress in allogeneic bone marrow and peripheral blood stem cell transplantation for multiple myeloma: a comparison between transplants performed 1983-93 and 1994-8 at European Group for Blood and Marrow Transplantation centres. *British Journal of Haematology* 2001; 113: 209-216.

Gahrton G, Iacobelli S, Apperley J, et al. The impact of donor gender on outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma: reduced relapse risk in female to male transplants. *Bone Marrow Transplantation* 2005; 35: 609-617

Garban F, Attal M, Michallet M, et al. Prospective comparison of autologous stem cell transplantation followed by dose-reduced allograft (IFM99-03 trial) with tandem autologous stem cell transplantation (IFM99-04 trial) in high risk de novo multiple myeloma. *Blood* 2006; 107: 3474-3480

Giralt S, Stadtmauer EA, Harousseau JL, et al. International myeloma working group (IMWG) consensus statement and guidelines regarding the current status of stem cell collection and high-dose therapy for multiple myeloma and the role of plerixafor (AMD 3100). *Leukemia: Official Journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Research Fund, U.K* 2009; 23 (10): 1904-1912.

Glasmacher A, Hahn C, Hoffmann F et al. A systematic review of phase-II trials of thalidomide monotherapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Br J*

Haematol 2006; 132: 584–593

Glucksberg H, Storb R, Fefer A, et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HLA-matched sibling donors. Transplantation 1974; 18 (4): 295-304

Greipp P, Lust J, O’Fallon W, et al. Plasma Cell Labeling Index and Beta 2-microglobulin Predict Survival Independent of Thymidine Kinase and C-reactive Protein in Multiple Myeloma [see Comments]. Blood 1993; 81 (12): 3382 -3387.

Harousseau J-L, Moreau P. Autologous hematopoietic stem-cell transplantation for Multiple Myeloma. N Engl J Med 2009; 360: 2645-2654

Heimfeld S. Bone marrow transplantation: how important is CD34 cell dose in HLA-identical stem cell transplantation? Leukemia 2003; 17 (5): 856-858

Herold G. Herold, Innere Medizin, Eine Vorlesungsorientierte Darstellung. Erscheinungsort: Köln, Verlag: Selbstverlag, Erscheinungsjahr: 2009, S. 72

Jagannath S, Richardson PG, Barlogie B, et al. Bortezomib in combination with dexamethasone for the treatment of patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma with less than optimal response to bortezomib alone. Haematologica 2006; 91: 929-934

Kolb HJ, Mittermueller J, Clemm CH, et al. Donor leukocyte transfusions for treatment of recurrent chronic myelogenous leukemia in marrow transplant patients. Blood 1990; 76: 2462-2465

Kröger N, Krüger W, Renges H, et al. Donor lymphocyte infusion enhances remission status in patients with persistent disease after allografting for multiple myeloma. British Journal of Haematology 2001; 112 (2): 421-423

Kröger N, Schwerdtfeger R, Kiehl M, et al. Autologous stem cell transplantation followed by a dose-reduced allograft induces high complete remission rate in multiple myeloma. Blood

2002; 100 (3): 755-760

Kröger N, Schilling G, Einsele H, et al. Deletion of chromosome band 13q14 as detected by fluorescence in situ hybridization is a prognostic factor in patients with multiple myeloma who are receiving allogeneic dose-reduced stem cell transplantation. *Blood* 2004; 103 (11): 4056 - 4061.

Kumar A, Mohamed A, Glasmacher A, et al. Tandem Versus Single Autologous Hematopoietic Cell Transplantation for the Treatment of Multiple Myeloma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute* 2009; 101 (2): 100 -106.

Kyle RA, Maldonado JE, Bayrd ED. Plasma cell leukemia. Report on 17 cases. *Arch Intern Med* 1974; 133: 813-818

Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2002; 346: 564-569

Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia* 2009; 23: 3-9

Lokhorst HM, Wu K, Verdonck LF, et al. The occurrence of graft-versus-host-disease is the major predictive factor for response to donor lymphocyte infusions in multiple myeloma. *Blood* 2004;103 (11): 4362-4364

Lokhorst H. No RIC in high-risk myeloma? *Blood* 2006; 107 (9): 3420 -3421

Lokhorst H, Sonneveld P, van der Holdt B, et al. Donor versus no donor analysis of newly diagnosed myeloma patients included in the HOVON 50/54 study. *Blood* 2008; 112: 461 (abstract)

Mavroudis D, Read E, Cottler-Fox M, et al. CD34+ cell dose predicts survival, posttransplant morbidity, and rate of hematologic recovery after allogeneic marrow transplants for hematologic malignancies. *Blood* 1996; 88 (8): 3223-3229

Moehler T, Neben K, Benner A, et al. Salvage therapy for multiple myeloma with thalidomide and CED chemotherapy. *Blood* 2001; 98: 3846-3848

Moreau P, Frédéric G, Attal M, et al. Long-term follow-up results of IFM99-03 and IFM99-04 trials comparing nonmyeloablative allotransplantation with autologous transplantation in high-risk de novo multiple myeloma. *Blood* 2008; 112 (9): 3914-3915

Nowrousian MR. rhEpo in Clinical Oncology. Springer, Wien, New York (2008); S. 149 ff.

Palumbo A, Bertola A, Falco P, et al (I). Efficacy of low-dose thalidomide and dexamethasone as first salvage regimen in multiple myeloma. *Hematology Journal* 2004; (Abstract) 5 (4): 318-324

Palumbo A, Bringhen S, Petrucci MT, et al (II). Intermediate-dose melphalan improves survival of myeloma patients aged 50 to 70: results of a randomized controlled trial. *Blood* 2004; 104: 3052-7

Palumbo A, Gay F, Bringhen S, et al. Bortezomib, doxorubicin and dexamethasone in advanced multiple myeloma. *Ann Oncol* 2008; 19: 1160-1165

Palumbo A, Anderson K, et al. Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2011; 364: 1046-60

PérezSimón JA, José A, Rodrigo M., et al. Chronic but not acute graftversushost disease improves outcome in multiple myeloma patients after nonmyeloablative allogeneic transplantation. *British Journal of Haematology* 2003; 121 (1): 104-108

Rajkumar SV, Dispenzieri A, Kyle RA, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance, Waldenstrom macroglobulinemia, AL amyloidosis, and related plasma cell disorders: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2006; 81 (5): 693-703

Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005; 352 (24): 2487-2498 (Abstract)

Roodman GD. Pathogenesis of myeloma bone disease. *Blood Cells Mol Dis* 2004; 32 (2): 290-292

Rosinol L, Perez-Simon JA, Sureda A, et al. A prospective PETHEMA study of tandem autologous transplantation versus autograft followed by reduced-intensity conditioning allogeneic transplantation in newly diagnosed myeloma. *Blood* 2008; 112: 3591-3593

Rotta M, Storer BE, Sahebi F, et al. Longterm outcome of patients with multiple myeloma after autologous hematopoietic cell transplantation and nonmyeloablative allografting. *Blood* 2009; 113: 3383-3391

Russell N, Miflin G, Stainer C, et al. Allogeneic bone marrow transplant for multiple myeloma. *Blood* 1997; 89: 2610-2611

Salama M, Nevill T, Marcellus D, et al. Donor lymphocyte infusions for multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26 (11): 1179-1184

Schmid C, Schleuning M, Schwerdtfeger R, et al. et al. Long-term Survival in Refractory Acute Myeloid Leukemia After Sequential Treatment with Chemotherapy and Reduced-intensity Conditioning for allogeneic Stem Cell Transplantation. *Blood* 2006; 108 (3): 1092 - 1099.

Shulman HM, Sullivan KM, Weiden PL, et al. Chronic graft-versus-host syndrome in man. A long-term clinicopathologic study of 20 Seattle patients. *Am J Med* 1980; 69 (2): 204-217

Sonneveld P, Van der Holt B, Segeren CM et al. Intermediate dose melphalan compared with myeloablative treatment in multiple myeloma: long-term follow-up of the Dutch Cooperative HOVON 24 trial. *Haematologica* 2007; 92: 928-935

Standal T, Seidel C, Hjertner O et al. Osteoprotegerin is bound, internalized, and degraded by multiple Myeloma cells. *Blood* 2002; 100 (8): 3002-3007

The International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal

gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. Br J Haematol 2003; 121: 749-757

Tian E, Zhan F, Walker R et al. The role of the Wnt-signaling antagonist DKK1 in the development of osteolytic lesions in multiple myeloma. N Engl J Med 2003; 349 (26): 2483-2494

Ziegler A, Lange S, Bender R (I). Überlebenszeitanalyse: Eigenschaften und Kaplan Meier Methode. Deutsche Medizinische Wochenschrift 2007; 132: e 36-e 38

Ziegler A, Lange S, Bender R (II). Überlebenszeitanalyse: Der Log-Rang-Test. Deutsche Medizinische Wochenschrift 2007; 132:e 39-41